

**Rasterelektronenmikroskopische
Darstellung sogenannter
dysplastischer Brustdrüsenalterationen**

Vorgelegt

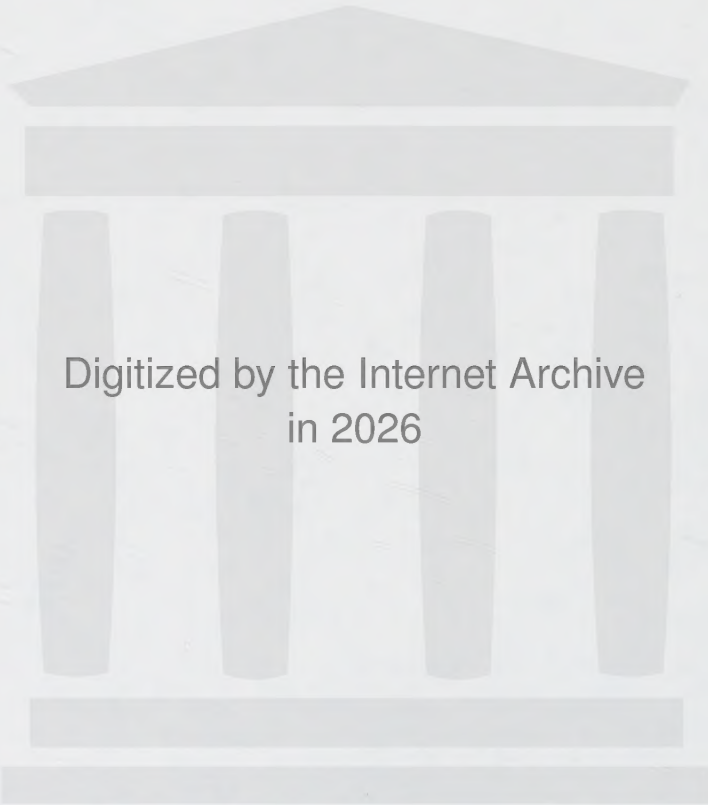
von

Eveline Weick

aus

Dinkelsbühl

*Duss Erlangen
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik
und Hebammenschule
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. K.-G. Ober

Rasterelektronenmikroskopische Darstellung sogenannter
dysplastischer Brustdrüsenalterationen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Eveline Weick
aus Dinkelsbühl

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Priv.-Doz. Dr. A.H. Tulusan
Korreferent: Prof. Dr. K.G. Ober
Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	4
2. Material und Methodik	6
2.1 Untersuchungsmaterial	6
2.2 Untersuchungsmethodik	6
3. Morphologische und topographische Untersuchungen bei sog. dysplastischen Brustdrüsenalterationen	8
3.1 Mastopathien unterschiedlichen Proliferationsgrades	8
3.1.1 Allgemeines	8
3.1.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse	12
3.2 Intraduktales Papillom	18
3.2.1 Allgemeines	18
3.2.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse	19
3.3 Fibroadenom	21
3.3.1 Allgemeines	21
3.3.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse	23
3.3.2.1 Intracanaliculäres Fibroadenom	23
3.3.2.2 Pericanaliculäres Fibroadenom	24
3.3.2.3 Juveniles Fibroadenom	24
3.4 Cystosarcoma phylloides	26
3.4.1 Allgemeines	26
3.4.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse	28
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung	34
6. Literatur	38
7. Bildanhang	
Lebenslauf	

1. Einleitung und Problemstellung

Die histologische Untersuchung der verschiedenen Krankheitsbilder der weiblichen Brustdrüse wird schon seit vielen Jahren mit Hilfe des Lichtmikroskopes betrieben. Die Entwicklung des Transmissionselektronenmikroskopes brachte eine Möglichkeit, die Ultrastruktur der Brustdrüsenerkrankungen zu erforschen.

Seit 1965 ist das Rasterelektronenmikroskop (REM) als ein weiterer Mikroskoptyp auf dem Markt und gibt dieser Untersuchung neue Impulse.

Schon 1937 konzipierte und baute Manfred von Ardenne das erste Rasterelektronenmikroskop, dessen Grundprinzipien der Physiker Max Knoll 1935 erkannt hatte.

Mit dem REM wurde eine Möglichkeit geschaffen, die dritte Dimension in einem zweidimensionalen Bild für einen großen Vergrößerungsbereich darzustellen. Licht- und Transmissionselektronenmikroskopie liefern ausschließlich Flächenbilder. Im Lichtmikroskop kann man räumliche Strukturen nur durch eine Variation der Schärfeneinstellung und im Transmissionselektronenmikroskop durch Auswertung von Serienschritten kenntlich machen.

Loeschke⁴⁷ (1930) und Dabelow²⁰ (1933) bemühten sich erstmals um eine räumliche Darstellung der Brustdrüse und ihrer Krankheitsbilder. Eine bildliche Dokumentation ihrer Befunde war zu ihrer Zeit nur durch Zeichnungen möglich. Das REM jedoch ermöglicht eine nahezu stereomikroskopische Wiedergabe der Gewebsarchitektur.

In einigen spezifischen Fällen wird man das REM dem Lichtmikroskop auch dann vorziehen, wenn dieses zwar die gewünschte Vergrößerung noch leistet, das REM wegen seiner Schärfentiefe jedoch die räumlichen Strukturen erheblich anschaulicher darstellen kann.

Das REM kann weder das Lichtmikroskop noch das Transmissionselektronenmikroskop verdrängen, es kann aber diese klassischen Untersuchungsmethoden ergänzen und zum besseren Verständnis der histologischen Bilder beitragen.

Aus diesen Gründen wird es auch interessant sein, die ver-

schiedenen Krankheitsbilder der weiblichen Brustdrüse mit dem REM noch einmal zu bearbeiten.

Ein Ziel der Untersuchung war es, mit dem REM, licht- und transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse von dysplastischen Veränderungen der Milchgänge der weiblichen Brustdrüse ergänzend darzustellen und die topographische Lokalisation solcher Veränderungen zu verdeutlichen.

Dabei sollten die vielfältigen Zelltypen des Milchgangsystems bei unterschiedlichen Proliferationsformen und Funktionszuständen in den verschiedenen Gangabschnitten mit Hilfe des REM verdeutlicht werden. Es sollten eventuelle spezifische Merkmale der epithelialen Proliferationsmuster bei den sog. dysplastischen Brustdrüsen-erkrankungen im Zusammenhang zu ihrer topographischen Lokalisation im Milchgangssystem untersucht werden.

Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auch auf die Morphologie der Zelloberfläche gelegt, da uns auch hier Licht- und Transmissionselektronenmikroskopie nur ein sehr unvollständiges Schnittbild liefern.

2. Material und Methodik

2.1 Untersuchungsmaterial

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf Material, das an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen zur histologischen Untersuchung bestimmt war. Von diesem Material wurden rasterelektronenmikroskopische bzw. histologische Präparate angefertigt.

Die 68 rasterelektronenmikroskopisch untersuchten Brustdrüsengewebe zeigten folgende dysplastischen Veränderungen:

- 36 Mastopathia cystica unterschiedlichen Proliferationsgrades
- 2 obliterierende Mastopathien ("Narbenstern")
- 7 Papillomatosen
- 5 Papillome
- 16 Fibroadenome
- 1 juveniles papilläres Fibroadenom
- 1 Cystosarcoma phylloides

2.2 Untersuchungsmethodik

Die verwendeten Präparate unterlagen einer Methodik, die folgende Arbeitsschritte beinhaltete: Entnahme, Fixierung, Trocknung und Sputterung der Präparate. Es wurde folgendermaßen vorgegangen:

Zu Beginn wurde das zu untersuchende Mammagewebe unter Zuhilfenahme eines Stereomikroskopes in eine dem Probenhalter entsprechende Größe zugeschnitten. Nach dem Reinigen in einer isotonen, isoionischen Pufferlösung erfolgte die Fixierung in einer 1-3%igen Glutaraldehydlösung mit einem pH-Wert von 7,2. Die Fixierlösung wurde mit Phosphatpuffer gründlich ausgespült. Es folgte eine 2-3 stündige Nachfixierung in einer 1%igen OsO_4 -Lösung, denn durch Osmiumanreicherung im Gewebe gewinnt man kontrastreichere Bilder durch eine bessere Sekundärelektronenausbeute und eine Erhöhung der Leitfähigkeit der Proben. Im Anschluß an die OsO_4 -Fixierung wurden die Präparate wiederum in Phosphatpufferlösung sorgfältig gewaschen. Die Entwässerung der

Präparate erfolgte in einer aufsteigenden Acetonreihe, wobei die Präparate im 30, 40, 50 und 60%igen Aceton je 30 Minuten, im 70, 80, 90, 100%igen und völlig wasserfreien Aceton jeweils eine Stunde lagerten. Die Trocknung der Präparate erfolgte nach dem Critical-Point-Verfahren mit CO_2 als Intermedium. Mit Hilfe von flüssigem Leitsilber wurden dann die trockenen Präparate unter stereomikroskopischer Sicht auf die Probenteller aufgeklebt. Da es sich um nichtleitende Objekte handelt, die sich infolge des Elektronenbeschusses aufladen würden, wurden die Präparate in einer Kathodenzerstäubungsanlage mit Gold (Gesamtdicke 300-600 Å, je nach Sputterdauer) beschichtet und anschließend mit dem REM untersucht, wobei die Ergebnisse mit Hilfe einer Spiegelreflexkamera unter Verwendung von Agfapan 25 dokumentiert wurden.

Zwischenzeitlich wurden die Präparate im Exsikkator aufbewahrt, um eine Rekondensation zu vermeiden. Im Anschluß an die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung wurden einige der dargestellten Bezirke unter dem Stereomikroskop mit Skalpell und Rasierklinge herausgeschnitten, in Epon bzw. Paraffin eingebettet und mit dem Licht- und Transmissionselektronenmikroskop mikroskopiert.

So wurde durch vergleichende Licht- und Transmissions-elektronenmikroskopie gezielt entnommener, im REM auffälliger Areale, die Interpretation der rasterelektronenmikroskopischen Bilder bestätigt.



3. Morphologische und topographische Untersuchungen bei dysplastischen Brustdrüsenalterationen

3.1 Mastopathien unterschiedlichen Proliferationsgrades

3.1.1 Allgemeines

Kein Krankheitsbild der Pathologie der weiblichen Brustdrüse ist im Laufe der Zeit so ausgiebig erforscht, beschrieben, interpretiert und diskutiert worden wie das Syndrom der Mastopathie. Der Heterogenität der Krankheitsgruppe auf der einen, und der Ähnlichkeit des klinischen und pathomorphologischen Bildes auf der anderen Seite wird, der im angloamerikanischen Schrifttum häufig gebrauchte Begriff "Mammadysplasie" gerecht. Diese Erkrankung, die ausschließlich die weibliche Brustdrüse betrifft, teilt man in der neueren Literatur in drei Formen ein:

1. Mastopathia cystica fibrosa
2. Fibrosis mammae
3. Mastodynie

Dabei muß betont werden, daß der Übergang von fibröser und cystischer Mastopathie fließend ist.

Die morphologische Vielgestaltigkeit dieser Erkrankung spiegelt sich in der Fülle der Termini wieder, mit der diese schon seit dem 17. Jahrhundert bekannten Erkrankung der weiblichen Brustdrüse benannt wurde.

Sir Astley Paston Cooper¹⁶ beschrieb sie erstmals im Jahre 1829 unter dem Namen "cellulous hydatidis". Schon 1854 wurde sie von Velpeau⁶⁶ als gutartige Erkrankung vom Karzinom unterschieden.

Vor allem war es Reclus⁵⁷ (1883), der die histologische Erforschung der Mastopathie vorantrieb. Bezeichnungen wie "Reclus'sche Krankheit" oder "Mastopathia cystica Reclus" zeugen davon. Virchow⁶⁷ (1863) und Billroth⁵ (1880) untersuchten diese Erkrankung in Bezug auf Entstehung und Lokalisation.

Schimmelbusch⁵⁸ (1892) übernahm die Bezeichnung "Mastopathia cystica Reclus" als erster in die deutsche Lite-

ratur. Er und König⁴⁰ (1893) führten Studien über die Pathogenese der Mastopathie. Schimmelbusch prägte den Begriff "Cystadenoma mammae", womit er die auftretenden Cysten durch primäre geschwulstartige Wucherung des Drüsenepithels entstanden erklärte. Sein Kontrahent König, der diese Auffassung entschieden bekämpfte, sah die Entstehung der Cysten als das Resultat einer chronischen Entzündung und nannte das Krankheitsbild "Mastitis chronica cystica".

Die heutige Bezeichnung "Mastopathie" stammt von Aschoff² (1923), der den Begriff "Mastopathia cystica dysplastica" schuf und ihn an Stelle einer Fülle von mehr als 50 für diese Krankheit im Schrifttum verwendeten Benennungen empfohlen hat.

C.Semb⁵⁹ (1928) teilte die Erkrankung, die er "Fibroadenomatosis cystica mammae" nannte in Fibroadenomatosis simplex und Fibroadenomatosis papillomatosa ein, unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Entwicklungsstufen, zunehmender pathologischer Sekretion und Proliferation des Epithels mit Kanzerisierungstendenz.

Konjetzny⁴¹ (1942) und Böhmig⁷ (1964) verwenden den Begriff "Mastopathia cystica fibrosa". Böhmig^{6,7} (1952, 1964) unterscheidet "eine einfache Mastopathia fibrosa cystica" ohne Epithelproliferation von einer "komplizierten Mastopathia fibrosa cystica" mit Epithelproliferation.

Ähnlich dieser Differenzierung ist die Klassifikation der Mastopathie von Prechtel⁵⁶ (1972). Er bezeichnet die Mastopathie ohne Epithelproliferation als Typ I, die Mastopathie mit Epithelproliferation als Typ II und jene mit atypischer Epithelproliferation als Typ III.

Bässler⁴ (1978) beschreibt die Mastopathia cystica fibrosa als eine "hormonal bedingte Umbaureaktion der Brustdrüse vor der Menopause, die morphologisch durch Entwicklung von Cysten und Gangektasien, Epithelproliferationen unterschiedlicher Dignität sowie einer Fibrosierung des Mantel- und Stützgewebes gekennzeichnet ist."

Charakteristisch für diese Erkrankung der weiblichen Brustdrüse sind also das gemeinsame Vorkommen von Fibrosis und Cysten, wobei zwischen beiden Anteilen eine große Variationsbreite liegt.

Klinisch-pathologische und experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß die Entstehung der Mastopathie auf eine neurohormonelle Dysfunktion der Tätigkeit der Ovarien und des Zentralnervensystems zurückzuführen sei. Dysbalancen im Wechselspiel zwischen Östrogenen und Gestagenen, d.h. Hyperöstrogenismus bei relativer Progesteronverminderung, spielen eine entscheidende Rolle. Der Häufigkeitsgipfel der Mastopathie im präklimakterischen Alter bekräftigt diese These, da hier eine derartige hormonelle Konstellation am häufigsten vorkommt. Durch eine hormonell induzierte Sekretion mit Sekretretention kommt es zu einer herdförmigen oder segmentalen Erweiterung der Milchgänge (Cysten, Gangektasien) und der Drüsenläppchen (terminale oder lobuläre Cysten). Wie oben erwähnt, tritt die Mastopathia cystica fibrosa vor der Menopause als eine lokalisierte Erkrankung auf, die nur einen Quadranten betrifft oder aber mehrere obere Quadranten dissiminiert oder die gesamte Brustdrüse befällt.

Haagensen²⁹ (1971) fand in 10%, Zinser⁷² (1972) in 10-15% der Untersuchungen einen bilateralen Befall. Das bevorzugte Alter liegt zwischen 35 und 50 Jahre (Kiaer³⁷, 1954). Nach dem 50. Lebensjahr kommt sie fast nicht mehr vor. Bei Frauen, die oft geboren haben und nach Stillzeiten ist die Mastopathie seltener. Obwohl sie häufig symptomlos verläuft, lassen sich einige klinische Symptome anführen, und die Vorgeschichte kann sich über Wochen, Monate, ja sogar Jahre erstrecken. Manche Frauen klagen über ein Spannungsgefühl, das dauernd vorhanden ist oder zur Zeit der Menstruation auftritt, bzw. sich während dieser Zeit verstärkt. Andere geben brennende, stechende Schmerzen an, die in den Arm oder die Axilla ausstrahlen können. Bei der Palpation fällt eine noduläre oder diffuse

Konsistenzzunahme ein- oder beidseits auf. Je nach der Größe und Zahl der Cysten kann man körnige oder knotige Verdichtungen tasten. Findet man zahlreiche dichtgelagerte Cysten, so sprechen König⁴⁰ (1893) von einer Schrotbeutelbrust - Konjetzny⁴¹ (1942) von einer Kugelbeutel-mamma. Seltener tritt als klinisches Symptom eine pathologische Sekretion auf. Es kann dabei eine seröse, milchige bis sanguinolente Flüssigkeit abgesondert werden. Die Karzinomphobie der Mastopathie-Patientinnen ist besonders stark ausgeprägt. Diese Angst veranlaßt die Patientinnen, häufig einen Arzt aufzusuchen. Es gibt allerdings keinen Zweifel darüber, daß die Mastopathie eine Krebserkrankung sein kann.

Warren⁶⁹ (1940), Geschickter²⁶ (1948), Lewison und Lyons⁴⁸ (1953) haben eine Erhöhung des Krebserkrankungsrisikos um das 4,5-, 3- und 3,6- fache bei Patientinnen mit mastopathisch veränderter Brust gefunden; im Vergleich zu Frauen ohne Mastopathie gleichen Alters.

W.P.Wildner et al⁷¹ (1962) errechneten eine 5 bis 6- fache höhere Erkrankungs Häufigkeit für den Brustkrebs bei Frauen mit Mastopathie.

Konjetzny⁴¹ (1942) betonte, daß die Zahl und Größe der Cysten für die Krebsbildung irrelevant sind. Böhmig⁷ (1964) postulierte, daß es für die einfache Mastopathia fibrosa cystica kein Krebsproblem gäbe - beschrieb aber die Krebsentstehung bei der komplizierten Mastopathie von intracanaliculären Epithelproliferationen ausgehend. Nach Frechtel liegt das höchste Entartungsrisiko bei der Mastopathie vom Typ III.

Obwohl die Mastopathie nicht als Präkanzerose bezeichnet werden kann (Büngeler und Dontenwill¹¹ 1954, Devitt²¹ 1972), besteht ein Konsensus darin, daß Patientinnen mit gutartigen proliferativen Brusterkrankungen ein erhöhtes Auftreten an Brustkrebs haben.

Haagensen²⁹ fand 1971 als Zeitintervall zwischen dem Auftreten von cystischer Mastopathie und Karzinom bei den 30 bis 34- jährigen Frauen im Durchschnitt 19 Jahre und bei älteren Frauen 9,7 Jahre.

3.1.2. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse

Es wurden 36 Mastopathien unterschiedlichen Proliferationsgrades untersucht. Das Lebensalter der Mastopathieträgerinnen erstreckte sich von 29 bis 72 Jahren.

Wie im histologischen Bild (Abb.5a;9a;11c), so dominiert auch bei der rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung der Mastopathie das starke Hervortreten drüsiger Wucherungen mit Cystenbildung (Abb.5d;9b,c;10a;11a).

Bässler⁴(1978) definiert den Begriff Cyste als eine umschriebene segmentale pathologische Hohl raumbildung und grenzt sie zur Ektasie, einer röhrenförmigen Weitstellung der Milchgänge ab.

Die Zahl der Cysten schwankt bei den verschiedenen Rasterpräparaten sehr. So finden sich bei manchen nur einzelne Cysten, während bei anderen mehrere Cysten darzustellen sind. Ihre Anordnung ist teils vereinzelt (Abb.8), teils gruppenweise (Abb.11a). Die Gestalt der Cysten erweist sich meist mehr oder weniger oval oder rundlich (Abb.5b;8a;9b;11a). Vielfach ist die Größe der Cysten mikroskopisch (Abb.9c). Es finden sich aber auch schon makroskopisch wahrnehmbare Cysten (Abb.10a;11a). Große Cysten sind meist von mehreren kleineren umgeben (Abb.5d;9b;11a); zwischen den Cysten befindet sich derbes, faserreiches Bindegewebe, durch das die Cysten gewissermaßen eingemauert sind. Das Lumen der Cysten ist vielfach von einer homogenen, körnigen Masse und von Zelldetritus gefüllt (Abb.10a). Allerdings entleert sich das Sekret häufig durch das Manipulieren des Herausschneidens etc., so daß die oberflächennahen Cysten oftmals leer erscheinen.

Da sich die Erkrankung der Mastopathie vor allem in den peripheren Abschnitten der Brustdrüse abspielt, ist eine Beteiligung der größeren Milchgänge selten anzutreffen. Es finden sich lediglich geringe Ektasien der großen Milchgänge. Abb.1a,b zeigt einen erweiterten Milchgang, dessen Wandung eingefaltet ist. Der histologische Schnitt dieses Ganges offenbart ein mehrreihiges Gangepithel (Abb.1b),

dessen ungeahnte morphologische Vielfalt mit dem REM "plastisch" wiedergegeben werden kann. So stellt sich die Epithelauskleidung der größeren Milchgänge im REM als ein sehr buntes Bild dar. Das Epithel zeigt eine eigenartige rippenförmige Anordnung, die in der Längsrichtung des Ganzen verläuft. Von einer Epithelrippe zur anderen spannen sich in unregelmäßigen Abständen Zellbrücken (Abb.1c;2a-e), die kurze Microvilli tragen. Die Gestalt der Epithelzellen ist spindelförmig. Am apikalen Pol strecken sie kurze, dichtgelagerte Microvilli ins Lumen (Abb.1c). Es ist nicht in allen Fällen möglich, eine Zellgrenze zu erkennen, so daß eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Syncytium besteht (Abb.1c;2b,c). Zwischen den spindelförmigen Epithelzellen bzw. den "Syncytien" schieben sich kleine runde microvillitragende Zellen lumenwärts vor (Abb.1c,e). An anderer Stelle des gleichen Milchganges findet man ein einheitlicheres Zellbild (Abb.2d,f), bestehend aus dicht gelagerten Zellen von länglich-eckiger Form; auch zwischen ihnen sind, wenngleich seltener, kleinere runde Zellen zu finden.

Zahlreicher erscheinen im rasterelektronenmikroskopischen Bild Cysten, die aus weiter peripher gelegenen Ductuli entstanden sind. Bei der rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung dieser Abschnitte (Abb.3,4) findet man eine mehr oder weniger ausgeprägte cystische Erweiterung der Gänge. Die Wandung der Cysten wird von einer flachen Epithel- lage ausgekleidet. Es stellen sich Epithelzellen unterschiedlicher Höhe dar: kleinere Zellen ragen mit ihrem apikalen Ende kuppelförmig aus dem Epithelverband ins Lumen vor (Abb.3c,e;4b,d). Die Zellgrenzen der übrigen Epithelreihen, sind oftmals nicht deutlich zu erkennen und nur durch die Anordnung der kurzen Microvilli zu vermuten (Abb.4e).

Die unkomplizierte Mastopathie, die durch das Vorkommen glattwandiger Cysten, fehlender Epithelproliferationen und einer Fibrosierung des Mantel- und Stützgewebes gekennzeichnet ist (Abb.5a,b;9a-c;10a), stellt sich im REM

wie folgt dar:

Die Größe der Cysten variiert sehr. Man findet sowohl makroskopisch sichtbare, als auch nur unter dem Mikroskop wahrnehmbare Cysten. Die Cystenwand ist stets glatt begrenzt, d.h. Epithelproliferationen im Sinne solider, pseudopapillärer oder papillärer Wucherungsformen kommen nicht vor. Die Höhe der einschichtigen Epithelien ist unterschiedlich. Sie variiert von einem kubischen Drüsenepithel bis zu einem stark abgeplatteten, den Endothelien ähnlichem Epithel. Abb.5,6,7,9,10 zeigen solche Cysten mit unterschiedlich hohen Epithelien. Als Oberflächendifferenzierung weisen sie einen dichten Microvillirasen auf. Abb.7c-e zeigen, daß manche Zellen besonders lange Microvilli ausbilden, die mit den Nachbarzellen in Verbindung stehen.

Bei einigen Präparaten mit einfacher Mastopathie ist es gelungen, die Myoepithelschicht darzustellen (Abb.8), da sich bei diesen, wahrscheinlich im Verlauf der Präparation, die Epithelschicht abgelöst hat und so den Blick auf die darunterliegende einschichtige Lage der glatten Muskelzellen freigibt. Diese wurden 1873 erstmals von Langhans²⁴ beschrieben. Im REM ist ihr morphologisches Erscheinungsbild allerdings nicht einheitlich. Abb.8a-c zeigen eine große Mastopathie-Cyste, deren atrophisch abgeflachtes Epithel zum größten Teil abgelöst ist. Unmittelbar unter dieser Epithelschicht breitet sich eine kontinuierliche Lage spindelförmiger Myoepithelzellen direkt auf der Basalmembran aus, deren große Zellkerne das Cytoplasma vorwölben. Eine Oberflächendifferenzierung ist bei den Myoepithelzellen nicht zu erkennen. In Abb.8d-f stellen sich die Myoepithelzellen in einer anderen Form dar. Sie sind langgestreckter und nur vereinzelt, sind die vorgebuckelten Zellkerne zu erkennen.

Im REM findet man häufig Cysten, die von einem völlig atrophischen Epithel ausgekleidet sind. Es handelt sich dabei um Cysten unterschiedlicher Größe mit einer sehr dünnen, glatten Wand (Abb.9a-d;10a). Das Epithel ist stark

abgeflacht und ähnelt den Endothelien. Diese endothelartigen Zellen ordnen sich zu einem Mosaik an. Ihre Gestalt ist polygonal und am apikalen Zellende stülpen sich kurze, dicke Microvilli vor. Die Zellgrenzen sind durch die Anordnung der Microvilli feststellbar (Abb.9e;10e). Diese Epithelart findet man nicht nur bei großen Cysten (Abb.10a), deren Lumen mit Sekret und Zelldetritus gefüllt sind, und man somit auf eine Druckatrophie der Epithelien schließen könnte, sondern auch bei mikroskopisch kleinen Cystchen (Abb.9), die sich durch eine Erweiterung der Acini gebildet haben können.

Abb.10 zeigt ein Präparat mit zwei großen Cysten. Bei der genaueren rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung stellt man fest, daß innerhalb des Epithelverbandes einer Cyste ein Unterschied in der Epithelhöhe besteht. An einer Stelle kann man ein etwas höheres Epithel erkennen, dessen Zellen sich noch deutlicher voneinander abgrenzen. Die runden bis ovalen Zellen sind mit einem dichten "Microvillirasen" besetzt (Abb.10b,d). An einer anderen Stelle der Cystenwand ist das Epithel noch weiter zu einem flachen mosaikartig angeordneten Zellbelag mit spärlicherem Microvillibesatz abgeflacht (Abb.10c,e).

Von der einfachen Mastopathie ohne Epithelproliferationen läßt sich die "komplizierte Mastopathie" mit gutartigen Epithelproliferationen abgrenzen (Böhmig, 1964).

Mit Hilfe des REM kann man die unterschiedlichen Proliferationsgrade der proliferierenden Mastopathie "plastisch" darstellen.

Abb.11b zeigt drei Cysten, dicht nebeneinander gelegen, wobei jede einen anderen Proliferationsgrad des Epithels aufweist.

Cysten mit geringer Proliferation zeigen ein mehrreihiges kubisches bis zylindrisches Epithel. Die Zellordnung ist noch gut erhalten, obwohl eine gewisse Unruhe im Epithelverband durch die Bildung von Epithelzotten entsteht (Abb.12b,c). Die Epithelzotten formen sich dadurch, daß sich das proliferierende Drüsenepithel auftürmt, dabei

jedoch noch keine echten Papillen mit Bindegewebs- und Gefäßstiel sondern lediglich Pseudopapillen bildet (Abb. 12b-d).

Bei stärkerer Proliferationstendenz (Abb.13,14) kommt es zur Ausbildung echter Papillen, die sich entweder nur umschrieben als kugelige oder als leistenförmige Gebilde ins Lumen der Cysten vorwölben (Abb.13a-f). Das Lumen der Cysten wird durch die geringgradige papilläre Proliferation nur unbedeutend eingeengt (Abb.13a-d). In jede dieser Papillen führt ein Bindegewebsstiel, der die versorgenden Blutgefäße enthält (Abb.14a,b). Er entsteht dadurch, daß das Epithel zu wuchern beginnt und sich in das Lumen vorschiebt und das Bindegewebe in Form zottiger Erhebungen nach sich zieht. Bedeckt sind die Papillen von einem mehrreihigen Zylinderepithel, das kurze Microvilli trägt (Abb. 13e;14c,d).

Bei noch stärkerer Proliferationstendenz des Drüsenepithels kommt es zu einer radiären, papillären Proliferation der gesamten Wandung und somit zu einer Verlegung des Cystenlumens. Es wölben sich zahlreiche große Papillen ins Lumen vor, das von einer einzigen Zellmasse gefüllt ist (Abb.15a). Die Papillen werden von prallen Zellen bedeckt, die nur ganz kurze verstrichene Microvilli in geringer Zahl tragen (Abb.14c-d;15d). Die Licht- und Transmissions-elektronenmikroskopie solcher papillärer Proliferationen zeigt eine apokrine Metaplasie dieser Epithelien (Abb. 14e; 15f).

Es gelang mit dem REM, den Vorgang der apokrinen Sekretion darzustellen. Abb.16b-e zeigt, wie eine Epithelzelle sezerniert und dabei, die zuvor pralle Zelle kollabiert. In Abb.17 sind ebenfalls sezernierende Zellen dargestellt, doch bleibt bei ihnen nach Sekretabgabe kurzzeitig ein runder Oberflächendefekt bestehen, der durch das Fehlen der Cytoplasmamembran an diesen Stellen erkennbar wird. Die Abb.17c zeigt die Sekretionspartikel, die sich am Cystenboden angesammelt haben.

Als Nebenbefund bei der Mastopathia cystica werden oft kleinere Adenoseherde festgestellt; dabei liegen verschie-

den große Cysten inmitten der Adenoseherde oder an deren Rand (Abb.11a;18a,b). Die abnormen Gangproliferationen nahe der terminalen Äste der Milchgänge entwickeln jedoch keine echten Acini, sondern enden blind in einer keulen- oder fingerförmigen Form (Abb.19;20). Im raster-elektronenmikroskopischen Bild erscheinen die Adenoseherde als drüsenartige Gänge, die zum Teil parallel angeordnet sind. Das Lumen dieser Gänge ist fast völlig komprimiert (Abb.19b;20a-d). Eine intakte Basalmembran umgibt die tubulo-alveolären Gebilde (Abb.19e,f;20b,c). Die ungewöhnlich hochprismatischen Zellen (Abb.19c;20b) zeigen einen dichten "Microvillirasen" (Abb.19d) und tropfenförmige Cytoplasmafortsätze an den apikalen Zellabschnitten (Abb.20d,e).

Da die Gänge oft so stark komprimiert sind, daß sie soliden Epithelsträngen ähneln (Abb.20c), scheint es nicht verwunderlich, daß sie v.a. bei der Schnellschnitt-diagnostik manchmal mit einem Carzinom verwechselt werden.

3.2 Intraduktales Papillom

3.2.1 Allgemeines

Das benigne, intraduktales Papillom ist eine relativ häufige Neoplasie der weiblichen Brustdrüse. Seine klinischen und pathologischen Merkmale sind erstmals von Sir Benjamin Brodie⁹ (1840) beschrieben worden. Frühere Autoren betrachteten diese Veränderung oft als eine maligne Erkrankung, was Termini wie "duct cancer", "villous carcinoma" (Bowlby⁸, 1868), "carcinome vilieux" (Cornil u. Rauvier¹⁸, 1884) oder "adeno-cystoma papilliferum mammae" zeigten. J. Collins Warren⁵⁸ (1905) war einer der ersten, der den gutartigen Charakter des Papilloms erkannte. Schimmelbusch⁵⁸ (1892) und Mietze⁶⁴ (1900) vertraten die Meinung, daß das Papillom und die cystische Erkrankung der Brustdrüse zwei Stadien des gleichen Prozesses seien und betrachteten sie deshalb als ein Krankheitsbild.

Butlin¹³ (1876) vertrat die Ansicht, daß am Beginn der Papillomentstehung die Cystenbildung stehe, in der sich dann das Papillom als Reaktion auf eine Irritation bildet. Für eine scharfe Trennung von Papillom und cystischer Erkrankung traten König⁴⁰ (1893), Kaufmann³⁶ (1920) und Krombecher⁴³ (1916) ein. In neuerer Zeit machten sich vor allem Kraus und Neubecker⁴⁰ (1962) verdient, die eine genaue histologische Beschreibung und eine Abgrenzung des benignen Milchgangpapilloms zum papillären Carcinom lieferten.

Das intraduktales Papillom findet man gewöhnlich unilateral in den proximalen Segmenten noch ungeteilter Milchgänge, d. h. sub- oder zirkumareolär der Mamma. Es kann solitär oder multipel auftreten; wobei nach Cutler¹⁹ (1961) multiple Papillome nur in benachbarten Gängen oder Gangsegmenten festzustellen sind. Der proliferative Stimulus manifestiert sich also nur in einem umschriebenen Bezirk. Die Größe der Papillome variiert stark (mm bis 8-12cm); Kraus und Neubecker⁴² (1962) geben eine Durchschnittsgröße von 2-3cm an. Je nach Tumorgröße ist der Gang mehr oder weniger cystisch erweitert, bzw. sein Lumen durch den Tu-

mor verlegt. Die Cysten enthalten häufig eine seröse oder blutige Flüssigkeit als Ausdruck einer Reizung des Gang-epithels durch das Papillom. Bei den Papillomträgerinnen findet man vorwiegend Multipara - kurz vor der Menopause. Das Durchschnittsalter liegt nach Cheatle und Cutler¹⁹ (1961) von Ende 30 bis Anfang 40 Jahren. Neubecker und Kraus⁴² (1962) geben 39 Jahre und Haagensen²⁹ (1971) 48 Jahre an. Das Symptom "pathologische Sekretion" veranlaßt die Frauen häufig, einen Arzt zu konsultieren. Haagensen²⁹ (1971) fand beim Milchgangspapillom bei 81% seiner Fälle, eine serös bis blutige Absonderung aus der Brustdrüse. Sie stellt somit das Leitsymptom dieser Erkrankung dar. Da der Tumor oft klein ist und zudem eine sehr weiche und bröckelige Konsistenz besitzt, ist es fast immer unmöglich, ihn zu palpieren. Retraktionen der Haut und Schmerzen fehlen meist. Große Meinungsverschiedenheiten herrschten bezüglich der Prognose der Milchgangspapillome; manche sahen in ihnen sogar eine Präkanzerose (Adair¹, 1930). Kilgore et al³⁸ (1953) fanden eine Erhöhung der Erwartungsrate für ein Karzinom auf 7,4 gegenüber Frauen ohne Papillom. Moore et al⁵¹ (1961) glaubten nicht an eine Kanzerisierung des Papilloms. Buhl-Joergensen et al¹² (1968) stellten jedoch eine signifikante höhere Inzidenz von Brustkrebs bei Patientinnen mit intraductalem Papillom fest. Es handelt sich dabei ausschließlich um intraductale Karzinome. Haagensen²⁹ (1971) lehnt die Bezeichnung Präkanzerose für solitäre intraductale Papillome ab und billigt sie lediglich bei multiplen Papillomen und der diffusen Papillomatose des gesamten Milchgangsystems.

3.2.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse

Es wurden fünf Papillome mit dem REM untersucht. Die Papillomträgerinnen wiesen ein Alter von 29 bis 48 Jahren auf. Im histologischen Bild erscheint das intraductale Papillom als ein feingliedriges Astwerk fibroepithelialer Proliferationen, die der Milchgangswand entstammen. Die Binde-

gewebsstiele der Papillen können vom subepithelialen oder vom perikanalikulären Bindegewebe abstammen. Die bäumchenartig verästelten fibrovaskulären Stromapapillen werden von Milchgangsepithelien bedeckt (Abb.21a). Auch im rasterelektronenmikroskopischen Bild fällt der stark verästelte Aufbau des Papilloms auf (Abb.21b;22a,b). Die Papillen stehen dabei so dicht, daß zwischen ihnen praktisch keine Hohlräume mehr vorhanden sind (Abb.21b; 22a,b). Auffallend sind die zahllosen Blutgefäße des stark vaskularisierten Tumors, die prallgefüllt mit Erythrozyten direkt unter der Epithelschicht zu erkennen sind (Abb.22a,b,d). Die Stromapapillen werden von runden bis polygonalen Zellen geringer Größenunterschiede bedeckt (Abb.21e,f). In einer seitlichen Aufnahme der Epithelien (Abb.21d;22c,d) kann man die ungewöhnliche Höhe des Zylinderepithels erkennen. Abb.22d zeigt, wie sich die Basalzellen zur luminalen Oberfläche hochschieben. An den apikalen Zellabschnitten der hochprismatischen Epithelien finden sich dichte Rasen - kurzer, verdickter, fast kugelförmiger Microvilli (Abb.23b,c). Die Abb.21f läßt Zellen erkennen, deren Microvilli lediglich an ihren Enden kugelig verdickt erscheinen.

Auch beim Papillom kommt in manchen Abschnitten eine apokrine Kuppelsekretion vor (Abb.23d,e). Es gelang jedoch nicht, die im Lichtmikroskop sichtbaren Basalzellen und die Myoepithellage darzustellen.

3.3 Fibroadenom

3.3.1 Allgemeines

Das Fibroadenom ist die häufigste gutartige Brustdrüsen-neoplasie und der dritthäufigste Tumor der weiblichen Brust. Es ist eine fibroepitheliale Wucherung, deren Benignität unbestritten ist. Die Gutartigkeit wurde schon 1829 von Sir Astley Cooper¹⁶ erkannt, der das Fibroadenom als "chronic mammary tumour" bezeichnete.

Cheate¹⁵(1923) führte ausführliche histologische Studien durch und erstellte eine Klassifikation. Er teilte sie in jene Fibroadenome ein, die vom subepithelialen Bindegewebe ausgehen und jene, die von pericanaliculären und periacinösen Bindegewebe ausgehen. Die dritte Form stellt eine Kombination der beiden erstgenannten dar. Mc Farland⁵⁰(1927) stellte alle Synonyme, die diese Krankheit bezeichnen zusammen, wie z.B. Adenomyxofibrom, intracanaliculäres Myxofibroadenom etc. Er selbst schlug den Terminus "periduktales Fibrom" vor. Haagensen²⁹(1971) spricht vom "Adenofibrom". Durch eingehende histologische Studien unterscheidet man heute zwei Typen: das pericanaliculäre und das intracanaliculäre Fibroadenom.

Histopathologisch setzt sich das Fibroadenom aus einer Proliferation des Mantelbindegewebes und der Milchgänge zusammen, wobei die einzelnen Komponenten von Tumor zu Tumor variieren. Die Ursache dieser Hyperplasie des Mantelbindegewebes sind hormonell abhängige Quellungszustände der Bindegewebsgrundsubstanz; dadurch kommt es zu spaltförmigen Kompressionen der Endsprossen und Gänge. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Faservermehrung. Da das Fibroadenom, der Tumor der jungen Frauen ist, kann auf eine Abhängigkeit von Hormonen geschlossen werden.

Soerensen⁶⁰(1938) zeigte Fälle, die nach einer Östrogenbehandlung auftraten. Goldenberg²⁷ berichtete von Fibroadenomen bei Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva einnahmen. Die Fibroadenombildungen während der Gravidität weisen ebenfalls auf eine hormonelle Abhängigkeit hin. In früheren Jahren führte man die Fibroadenom-Entstehung

allein auf eine Wirkung des Östrogens (Faserbildung) zurück; doch heute weiß man, daß auch der Einfluß des Progesterons (Bindegewebsverquellung) eine Rolle spielt.

Neue Untersuchungen haben gezeigt, daß Fibroadenome dann entstehen, wenn die Ovarialfunktion gestört ist oder eine inkonstante Mantelbindegewebsstimulation besteht.

Wie oben schon erwähnt, ist das Fibroadenom eine Erkrankung junger Frauen mit einem Altersgipfel zwischen 20 und 24 Jahren. Egger und Müller²³(1977) fanden einen geringen zweiten Häufigkeitsanstieg zwischen dem 40. und 44. Lebensjahr. Klinisch stellt sich das Fibroadenom als ein solider, runder, harter Knoten dar, der frei verschieblich ist. Er tritt meist solitär auf, mit bevorzugter Lokalisation im oberen äußeren Quadranten. Geschickter²⁶(1948) fand in 5,4% seiner Fälle einen bilateralen Befall.

Die durchschnittliche Größe liegt bei 1-2cm. Im allgemeinen wachsen Fibroadenome langsam, doch es ist schon beobachtet worden, daß Fibroadenome eine Zeitlang sehr schnell wachsen und sich ab einer bestimmten Tumorgroße nur noch langsam weitervergrößern.

Im Operationspräparat läßt sich der Tumor häufig leicht enukleieren, und scheint von einer Kapsel umgeben zu sein. Diese angenommene Kapsel besteht teilweise aus Bindegewebe der Brust und teilweise aus Bindegewebe des Tumors.

Bei der Palpation können Fibroadenomknoten in einigen Fällen von einer großen Cyste unterschieden werden. Schmerzen und eine pathologische Sekretion aus der Mamille sind seltene Befunde.

Eine Sonderform ist das juvenile Fibroadenom. Diese Neoplasie zeichnet sich durch eine enorme Größe aus. Es ist ein schnell wachsender Tumor, der sich in der Pubertät entwickelt. Beim juvenilen Fibroadenom besteht eine sehr starke Verquellung des Bindegewebes und eine Spaltenbildung; nicht selten wird es mit einem Cytosarcoma verwechselt.

3.3.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse

Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung des Fibroadenoms wurde an 16 Präparaten durchgeführt. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 16 und 46 Jahren.

Die Tumoren, die vom umgebenden Bindegewebe scharf abgegrenzt sind, besitzen eine weißliche Schnittfläche; auf ihr kann man schon makroskopisch die Spalten als feine dunkle Linien erkennen.

3.3.2.1 Intracanaliculäres Fibroadenom

Das intracanaliculäre Fibroadenom, das eine enorme Größe erreichen kann, zeigt histologisch eine starke Bindegewebsvermehrung, deren Folge eine Kompression der drüsigen Strukturen der Brustdrüse ist (Abb.24a). Im REM kann man schon unter geringer Übersichtsvergrößerung irregulär geformte, konvexe Bindegewebsmassen erkennen, die sich vorbauchen und von einer Epithellage bedeckt werden (Abb.24a,b). Von der Oberfläche der Spalten gehen schmale neugeformte Gänge ins Bindegewebe. Zwischen den einzelnen Epithelreihen sind verschieden breite Spalträume zu sehen, von denen manche mit papillären Proliferationen ausgefüllt sind (Abb.24c,d). Die Epithelien gleichen denen größerer Gänge. Die Zellen scheinen jedoch hier, unter dem Bindegewebsdruck, in die Spalträume vorgedrückt zu sein (Abb.24d,f). Zellgrenzen sind nicht mehr sichtbar; die Zellen sind syncytial verschmolzen (Abb.24f). Lediglich die kleinen runden Epithelzellen, die in den Gängen gruppenweise in kleinen Ausbuchtungen der Wände zu sehen sind, sind auch hier noch deutlich gegeneinander abgrenzbar. Sie sind einzeln in Reihen oder gruppenweise angeordnet (Abb.24f). Beide Zelltypen tragen nur spärlich sehr kurze Microvilli (Abb.24f). Man findet aber auch Bezirke, deren Epithelien mehr dem terminaler Abschnitte der Brustdrüse entsprechen. Es handelt sich dann um ein kubisches Epithel (Abb.25a,b,c,e). An Stellen, an denen sich durch die Präparation das Epithel abgelöst hat, stellen sich die glatten, ovalen Basalzellen

dar, die vereinzelt auf der Basalmembran liegen (Abb.24d). Abb.25 zeigt mehrere Drüsengänge eines intracanaliculären Fibroadenoms, die durch den Bindegewebsdruck sternförmig komprimiert wurden. Sie sind von kubischem bzw. "typischem" Gangepithel ausgekleidet.

3.3.2.2 Pericanaliculäres Fibroadenom

Charakteristisch für das pericanaliculäre Fibroadenom ist eine konzentrisch zur Epitheloberfläche gerichtete Mantelbindegewebsvermehrung. Es kommt dadurch zu einem Auseinanderweichen und zu einer Komprimierung der drüsigen Strukturen (Abb.26a,c,d). Die Abb.26a zeigt ein pericanaliculäres Fibroadenom im REM. Es wird eine starke Bindegewebsverdichtung um zwei Gänge sichtbar (Abb.26c).

Das Epithel dieser Gänge scheint atrophisch verändert zu sein. Es ist in niedrigen Leisten in das Lumen vorgewölbt. Die unterschiedlich hohen Epithelzellen bilden mit ihren apikalen Enden eigenartige Gruppierungen (Abb.26e,f).

Auch bei Abb.27 liegt ein pericanaliculäres Fibroadenom vor; bei ihm lassen sich, wie beim intracanaliculären Fibroadenom beschrieben, Gangepithel und kubisches Epithel erkennen. Die Zellen scheinen auch hier unter dem Druck des proliferierenden Bindegewebes luminalwärts vorge-drückt worden zu sein (Abb.27b,c,d).

Die Epithelzellen besitzen hier jedoch sehr ausgeprägte lange Microvilli (Abb.27c,d).

3.3.2.3 Juveniles Fibroadenom

Als dritter Typ wurde ein juveniles papilläres Fibroadenom eines 12-jährigen Mädchens im REM untersucht.

Im Lichtmikroskop sieht man weit-dilatierte Milchgänge mit einer papillären Proliferation des Gangepithels (Abb. 28b). Makroskopisch ähnelt der Tumor einem blumenkohlartigen Gebilde (Abb.28a).

Im REM kann man diese weiten Gänge schon bei Übersichtsvergrößerung erkennen. Man sieht, wie das Bindegewebe in Form von ungleichmäßigen knolligen Formationen gewuchert ist (Abb.28c,d); aber auch das Epithel, das diese bedeckt, zeigt

eine starke Proliferation (Abb.29). Die Spalten werden völlig durch das papillär proliferierende Epithel ausgefüllt. Bei stärkerer Vergrößerung stellt sich ein einmalig polymorphes Zellbild dar (Abb.29f;30a,b). Die Vielfalt der Zellgestalt und Zellproliferation des mehrreihigen Epithels kann man im Lichtmikroskop nicht erkennen. Am auffälligsten ist der immense Größenunterschied der Epithelzellen. Man sieht unregelmäßig angeordnet, riesige große und kleine Zellen. Die Ordnung des Epithels ist völlig aufgehoben. "Riesenzellen" türmen sich auf oder liegen girlandenförmig nebeneinander (Abb.29f;30a). Die Form dieser Zellen ist sehr verschieden. Man findet runde bis polygonale Formen (Abb.30a-d). Die Microvilli dieser prallen Zellen scheinen verstrichen zu sein; sie sind nur spärlich an der Zelloberfläche sichtbar (Abb.30b-d). Bei einigen Zellen findet man am oberen Zellpol leistenförmige Cytoplasmaausstülpungen (Abb.30e,f). In Arealen, in denen sich das mehrreihige Epithel abgelöst hat, sind die ovalen Basalzellen sichtbar (Abb.28e,f; 29b).

3.4 Cystosarcoma phylloides

3.4.1 Allgemeines

Das Cystosarcoma phylloides ist ein seltener Tumor der weiblichen Brust. Er gehört zur Gruppe der fibroepithelialen Tumoren, und es ist somit nicht verwunderlich, daß sein Aufbau dem des Fibroadenoms sehr ähnelt. Auch beim Cystosarcoma phylloides kommt es zu einer ausgeprägten Bindegewebsproliferation und somit zur Spaltenbildung.

Im Gegensatz zum zellarmen Stroma des Fibroadenoms ist das Cystosarcoma phylloides durch ein sehr zellreiches hyperplastisches Stroma gekennzeichnet. Oftmals ist die Zelldichte irregulär. So betonen Lester und Staut⁴⁶ (1954), daß innerhalb eines Tumors relativ zellarme Areale, die einem gewöhnlichen Fibroadenom ähneln, Gebiete mit anaplastisch und sarkomatös entartetem Stroma vorkommen können. Oftmals ist die Zelldichte subepithelial stärker.

Obwohl im Laufe der Zeit zahlreiche Termini wie Adenoma pseudosarcomatodes, Cystosarcoma mammae proliferans, intracanaliculäres Papillom, intracystisches Mammaskom, intracanaliculäres Riesenmyxom, Zystofibrosarkom, Adenomyotheliom etc. zur Beschreibung dieses Tumors gebraucht wurden, findet auch heute noch, die von Johannes Müller⁵² 1939 geprägte Bezeichnung "Cystosarcoma phylloides" Anwendung. Müller bezeichnete damals einen Tumor als Sarkom, von dem er behauptete, daß er generell benigne sei. Lee und Park⁴⁵ lieferten 1931 eine ausführliche Beschreibung des Cystosarcoma phylloides.

Sie charakterisierten es durch folgende vorhandene Merkmale: eine enorme Größe, eine kapselartige scharfe Abgrenzung gegen das umgebende Gewebe, ein langsames Wachstum oder eine langsame Initialperiode und plötzlich beginnendes rapides Wachstum, ein myxomatöses Stroma, intracystische polypöse Wucherungen, eine Schnittfläche, die Spalten und Cysten erkennen läßt und einen blättrigen Aufbau aufweist.

Foote und Stewart²⁵ erkannten 1946, daß das Cystosarcoma in eine maligne Form übertreten kann. Dies findet in den gebräuchlichen Termini wie Cystosarcoma phylloides benignum bzw. malignum seinen Ausdruck. Dabei sind die Veränderungen, die zur Malignität führen nicht im Epithel sondern im Bindegewebe des Tumors lokalisiert.

Wenn das Stroma sehr zellreich ist, und Zellen vorkommen, die in Größe und Form beträchtlich variieren, hyperchromatische Kerne besitzen und zahlreiche Mitosen sichtbar sind, so ist der Tumor maligne. Diese spindeligen oder großbleibigen Tumorzellen erweisen sich als Fibroplasten, Fibrozyten, Histiozyten oder undifferenzierte Mesenchymzellen. Im benignen und im malignen Cystosarcoma phylloides sind liposarkomatöse periduktale Stroma-metaplasie, Hyalinisation, zellarme Fibrosen, Knorpel- und Knochengewebsbildungen, ja sogar Muskelgewebe beschrieben worden.

Zahlreiche Autoren sind der Auffassung, daß die undifferenzierten Stromazellen dieses Mammatumors myoethelialen Ursprungs sind mit verschiedenen Differenzierungsstufen. Gonzales-Licea²⁸ (1957) zeigte elektronenoptisch, daß die Stromazellen nicht von normalen Bindegewebszellen abgeleitet werden können, sondern mit den Myoethelien identisch sind. Hamperl^{31,32} (1970,71) hat schon lange auf das Doppelgesicht der Myoethelien, mit der Möglichkeit epitheliale und mesenchymale Strukturen zu bilden, hingewiesen.

Bezüglich der Pathogenese wurden zwei Wege angegeben, auf denen das Cystosarcoma entstehen kann. Während Herting³⁵ (1976) die Ansicht vertritt, daß das Cystosarcoma phylloides sich immer auf dem Boden eines primär vorhandenen gutartigen Fibroadenoms der Mamma bildet, sind Treves und Sunderland³⁶ (1951) der Meinung, daß auch Tumoren vorkommen, die schon von Beginn an als Cystosarcoma phylloides wachsen.

Klinisch erscheint das Cystosarcoma als eine Neoplasie, die ausgedehnte Teile der Mamma, manchmal den kompletten Drüsenkörper einnimmt. Seine bevorzugte Lokalisation ist

der äußere, obere Quadrant. Die linke Brustdrüse ist geringfügig häufiger betroffen als die rechte. Das Altersmaximum liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Lee und Park⁴⁵(1931) errechneten 44,6 Jahre und Oberman⁵³(1965) 49 Jahre als durchschnittliches Erkrankungsalter. Haagensen²⁹(1971) beschreibt aber auch Fälle sehr junger Patientinnen (14.-18. Lebensjahr). Er gibt eine Verlaufsdauer von einer Woche bis 42 Jahre an (im Durchschnitt 24,4 Monate). Die Tumorgröße schwankt beträchtlich. Es werden Fälle von 1-2 cm bis zu 30 cm im Durchmesser angegeben. Der mittlere Durchmesser beträgt über 10 cm. In größeren Tumoren treten Cysten unterschiedlicher Zahl und Größe auf. Sie können mit einer klaren oder blutigen Flüssigkeit gefüllt sein.

Bei der Palpation besitzt der runde, ovale, grobknollige Tumor eine elastische Konsistenz. In der initialen Phase fehlen gewöhnlich Schmerzen; sie treten erst bei einer bestimmten Größe auf, wenn der Tumor, die über ihm liegende Haut dehnt. Eine pathologische Sekretion aus der Mamille ist selten feststellbar. Häufig findet man ein klassisches Apfelsinenhautphänomen über dem Tumor; auch Hautulcerationen und Hautatrophien werden beschrieben. Für die Dignität des Cystosarcomas gilt folgendes: Das benigne Cystosarcoma phylloides hat eine günstige Prognose, es neigt jedoch zu Rezidiven. Das zellreiche maligne Cystosarcoma phylloides, charakterisiert durch ein anaplastisches Stroma mit hyperchromatischen Stromazellen, hat eine schlechte Prognose, da es oftmals schon sehr frühzeitig Metastasen setzt.

3.4.2 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse

Das im REM untersuchte Gewebe eines Cystosarcoma phylloides benignum stammt von einer 58-jährigen Frau.

Schon makroskopisch kann man den ähnlichen Aufbau des grobknolligen Tumors mit dem intracanaliculären Fibroadenom er-

kennen. Es zeigt sich das histologische Bild eines durch excessive Bindegewebsproliferationen entstandenen Tumors, dessen Schnittfläche zahlreiche enge, epithelbegrenzte Spalten erkennen läßt. Das proliferierende Epithel ist kubisch bis zylindrisch (Abb.31a). Im REM läßt sich schon bei der Übersichtsvergrößerung ein grobknollig aufgebauter Tumor erkennen (Abb.31b). Das proliferierende Bindegewebe komprimiert die epithelbegrenzten, elongierten und verdrehten Gänge zu Spalten (Abb.31b).

Bei den stärkeren Vergrößerungen kann man einen örtlichen Wechsel der Epithelproliferation feststellen. Man findet Abschnitte mit einem proliferierenden Epithel. Dieses bildet leisten- und papillenförmige Epithelwucherungen, bei denen sich zylindrisches bis kubisches Epithel mehrreihig auftürmt (Abb.32a-e;33a,b). Diese Zellen, die zum Teil in der Größe erheblich variieren (Abb.33b,d) zeigen einen dichten Microvillibesatz (Abb.32f;33c,d).

In anderen Arealen des Tumors sind die Spalten von einem druckatrophischen Epithel bedeckt, das dem der größeren Gänge gleicht (Abb.31c). Es scheint, durch die Druckwirkung des expandierenden Bindegewebes lumenwärts vorgedrückt zu sein. Polygonale Zellen unterschiedlicher Höhe bilden einen Epithelverband (Abb.31c-f). Sie zeigen wesentlich kürzere Cytoplasmaausstülpungen an den apikalen Zellabschnitten (Abb.31e).

Als dritter Epitheltyp stellt sich im REM eine einschichtige Lage eines stark abgeflachten Epithels dar. Abb.33e,f zeigen solche Bereiche.

4. Diskussion

Zahlreiche Autoren bemühten sich um eine stereomikroskopische Darstellung der Brustdrüse und ihrer Krankheitsbilder.

Loeschke⁴⁷(1930) und Dabelow²⁰(1933) waren die ersten, die dies versuchten. Eine bildliche Wiedergabe ihrer Befunde war zu ihrer Zeit jedoch nur durch das Anfertigen von Zeichnungen möglich.

In der neueren Literatur führten vor allem Tanaka und Oota^{62,63}(1969,1970), Parks⁵⁴(1959) und Wellings et al⁷⁰(1975) stereomikroskopische Studien an aufgehellten Dickschnitten durch, um den Ursprung und die topographische Lokalisation von proliferativen Veränderungen des Milchgangesystems aufzuzeigen. Sie weisen das terminale Ductuli-Lobuliareal als den Ursprung der proliferativen Milchgangsveränderungen auf. Das REM stellt die typische Zusammensetzung der epithelialen Strukturen in den verschiedenen Gangabschnitten dar. Tanaka und Oota^{62,63}(1969,1970), die die Proliferation abnormer Gangs bei der Mastopathie durch stereomikroskopische Studien genauer erforschten, sprechen vom "peripheren Typ" abnormer Gangproliferation, der als Schlüsselalteration der "cystic disease" betrachtet wird. Es handelt sich dabei um abnorme Ductuli, die nahe der terminalen Aufzweigungen der Milchgänge entstehen. Zur Cystenbildung der abnormen Gänge kommt es nach Tanaka und Oota^{62,63} durch eine Strikatur an der Abzweigungsstelle vom ursprünglichen Milchgang, in Verbindung mit einer persistierenden Sekretion von Acini und Ductus.

Die dadurch entstandenen Cysten erscheinen im REM in unterschiedlicher Größe. Haagensen²⁹(1971) prägte für die nur mikroskopisch erkennbaren Cysten den Begriff "microscopic cystic disease" und für die makroskopisch wahrnehmbaren Cysten "gross cystic disease".

Die "einfache Mastopathie" (Böhmg⁷,1964) bezeichnet Frechtel⁵⁶(1972) als Typ I, den er durch das Fehlen von Epithelproliferationen kennzeichnet. Im REM findet man hier glattwandige Cysten mit zylindrischen bis stark ab-

geflachten Epithelien. Als Ursprung der Cystenbildung zeigt sich hier in den meisten Fällen der terminale Ductuli-Acini-Bereich. Selten findet man eine Beteiligung der großen Milchgänge.

Die bei der stereomikroskopischen Studie von Wellings et al.⁷⁰ (1975) erkennbare Riffelung der größeren Milchgänge kann man bei der rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung noch deutlicher erkennen. Auffällig ist, daß bei dieser Darstellung die Epithelien in den Tälern der Riffelung eine prominentere Cytoplasmavorwölbung an der Oberfläche zeigen, als diejenigen an der Spitze der Milchgangsvorwölbung. In dem Talbereich der Riffelung finden sich auch häufiger sekretorische Vorgänge als auf der Spitze.

Die bei der einfachen Mastopathie an einigen Präparaten darstellbaren Myoepithelzellen charakterisiert Dreyfuss²² (1888) folgendermaßen: "Es sind dies Zellen von länglicher Gestalt in paralleler Anordnung mit einem großen Kern. Sie sind in eine strukturlose, sich nur wenig färbende Membran eingebettet, ragen jedoch über diese um 2-3 μ hervor und verlaufen auf ihr erhaben wie die Rippen eines Blattes." Auch im REM sieht man, wie sie direkt unter der Epithelschicht der Basalmembran aufsitzen. Ihre Formvariation dürfte das morphologische Äquivalent unterschiedlicher Funktions- und Kontraktionszustände sein.

Böhmgig^{5,7} unterscheidet von der "einfachen Mastopathie" die komplizierte Mastopathia cystica fibrosa, die er durch das Auftreten von gutartigen Epithelproliferationen charakterisiert. Prechtel⁵⁶ (1972) differenziert zwischen einer Mastopathie II und einer Mastopathie III. Die erstere zeichnet sich durch intraductale Epithelproliferationen ohne Zellatypien aus. Im Gegensatz dazu treten bei der Mastopathie III intraductale Epithelproliferationen mit Zellatypien auf. ImREM zeigt sich die proliferierende Mastopathie, je nach Proliferationstendenz des Epithels, mit pseudopapillär bzw. papillären Proliferationen; dabei kommt es je nach Proliferationsgrad zu einer gering-

fügen Lumeneinengung oder zur völligen Lumenverlegung. Das Grundmuster der Epithelien ändert sich bei den unterschiedlich starken Proliferationsgraden nicht wesentlich. Die prallen, kurze Microvilli tragenden Epithelzellen zeigen im Licht- und Elektronenmikroskop eine apokrine Metaplasie.

Die apokrine Sekretion konnte mit dem REM plastisch dargestellt werden. Es zeigt sich aber auch, daß durch die Abschnürung des Sekretionspartikels in der Cytoplasmamembran der Zelle ein Defekt entstehen kann.

Die Adenose, die man häufig bei der Mastopathie findet, stellen Tanaka und Oota^{22,24} (1969, 1970) als eine abnorme Gangproliferation nahe der terminalen Kiste dar. Ursächlich besteht nach Hamperl²¹ (1970) eine Wucherung epimyothelialer Zellen. Die abnormen Gangproliferationen entwickeln keine echten Acini sondern drüsenartige Gänge, die blind enden. Die keulen- oder fingerförmigen Gangproliferationen lassen sich im REM aufzeigen; auffällig sind dabei die tropfenförmigen Cytoplasmaausstülpungen an der Zellpol.

Beim Fibroadenom sprechen Tanaka und Oota^{22,24} (1969, 1970) vom "proximalen Typ" abnormer Gangproliferationen. Dabei kommt es zu bündelförmigen Proliferationen. Das intracanalikuläre Fibroadenom besteht nach obengenannten Autoren aus multiplen abgeflachten Ductus, bei denen keine echten Lobuli gebildet werden. Im REM findet man Epithelien, die denen der größeren Milchgänge entsprechen und solche, die das Epithelmuster der terminalen Ductuli zeigen. Die Epithelzellen scheinen, durch den Druck des proliferierenden Bindegewebes zum Lumen vorgedrückt worden zu sein.

Beim juvenilen papillären Fibroadenom findet man im REM eine ausgeprägte Zellpolymorphie. Vom monomorphen Bild des Lichtmikroskopes ausgehend, war die Vielfältigkeit des stark papillär proliferierenden Epithels überraschend. Auffallend war auch die leistenförmige Gestalt der Microvilli in einigen Abschnitten.

Das Cystosarcoma zeigt einen ähnlichen Aufbau wie das Fibroadenom. Das Epithel weist einen örtlichen Proliferationswechsel auf. So findet man in manchen Abschnitten papillär proliferierende Epithelien, die die Spalten ausfüllen, in anderen Bereichen zeigen sich zylindrische bis abgeplattete Zellen.

Das Papillom, als Proliferation im Bereich der größeren Milchgänge, zeigt einen verästelten Aufbau, dessen Epithelien relativ einheitlich sind. Man findet hochprismatische Epithelzellen, die eine apokrine Kuppelsekretion aufweisen können.

5. Zusammenfassung

Die feingewebliche Darstellung der verschiedenen Krankheitsbilder der weiblichen Brustdrüse beschränkte sich lange Zeit auf die lichtmikroskopische Untersuchung. Die Entwicklung des Transmissionselektronenmikroskopes schuf eine Möglichkeit, die Ultrastruktur der Brustdrüsenerkrankungen zu erforschen (Büssler³, 1968). Beide Techniken liefern jedoch ausschließlich Flächenbilder, wobei man erst durch die Rekonstruktion von Serienschnitten eine räumliche Anschauung gewinnen kann.

Die Entwicklung des Rasterelektronenmikroskopes ermöglichte eine nahezu stereomikroskopische Wiedergabe der Gewebsarchitektur.

Das Ziel der Untersuchung war es, die vielfältigen Zellformen des Milchgangsystems bei unterschiedlichen Proliferationsformen und Funktionszuständen in den verschiedenen Gangabschnitten mit Hilfe des REM zu verdeutlichen. Es sollten eventuelle spezifische Merkmale der epithelialen Proliferationsmuster im Zusammenhang mit ihrer topographischen Lokalisation im Milchgangsystem untersucht werden. Besondere Bedeutung fand die Morphologie der Lumenoberfläche, da auch hier, Licht- und Elektronenmikroskopie nur ein sehr unvollständiges Schnittbild liefern. Die Untersuchung wurde an 68 Brustdrüsengeweben durchgeführt; diese stammen von Patientinnen, die an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen in Behandlung waren. Die Herstellung der Präparate erfolgte nach der Routinepräparation nach Rosenbauer.

Es lagen folgende dysplastische Veränderungen vor:

36 Mastopathien unterschiedlichen Proliferationsgrades, 2 obliterierende Mastopathien ("Narbenstern"), 7 Papillomatosen, 5 Papillome, 16 Fibroadenome, 1 juveniles papilläres Fibroadenom und 1 Cystosarcoma phylloides.

Im Anschluß an die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung wurden einige der dargestellten Bezirke unter dem Stereomikroskop herauspräpariert, in Paraffin bzw. Epon

eingebettet und im Licht- bzw. Transmissionselektronenmikroskop weiter untersucht, und damit die Interpretation der rasterelektronenmikroskopischen Bilder bestätigt. Bei der Mastopathia cystica fibrosa dominiert im rasterelektronenmikroskopischen Bilde das starke Hervortreten drüsiger Wucherungen. Es fällt auf, daß sich die größeren Milchgänge daran nur selten beteiligen; sie zeigen lediglich geringe Ektasien. Im Vergleich zum monomorphen mikroskopischen Bild der größeren Milchgänge, war die Vielfältigkeit des Zellbildes im REM in diesem Abschnitt des Gangsystems überraschend. Das Epithel zeigt eine eigenartige rippenförmige Anordnung, die in der Longitudinalrichtung des Ganges verläuft. Von einer Rippe zur anderen spannen sich in wechselnden Abständen Zellbrücken; an manchen Stellen scheinen, die sonst spindelförmigen bis runden Epithelzellen wie zu Syncytien verschmolzen. Diese Anordnung entspricht der von Wellings et al.⁷⁰ beschriebenen longitudinalen Riffelung der größeren Milchgänge in ihren stereonukleären Oberflächen.

Die Peripherie der Drüse entsteht aus weiter peripher gelegenen Ductus und aus dem terminalen Ductuli-Acini-Bereich. Der von Tanaka und Cota^{62,63} (1969, 1970) postulierte "periphere Typ" abnormer Gangproliferation, den sie als Schlüsselkategorie der "cystic disease" verstehen, konnte somit im REM bestätigt werden.

Bei der "infected mastopathy" findet man in diesem Bereich Cysten, deren abgeflachte Epithelzellen unterschiedliche Höhen aufweisen. Die kleineren Zellen ragen dabei kuppelförmig aus dem Epithelverband ins Lumen vor. Oftmals sind die Epithelien so stark abgeflacht, daß Zellgrenzen nur durch die Anordnung der Microvilli zu erkennen sind. Die Cysten, die aus den in der Peripherie des Brustdrüsenbaums gelegenen Ductuli und Acini entstanden sind, sind mikroskopisch klein. Sie weisen kubische bis zum Teil stark abgeflachte Epithelien auf. Letztere können den Endothelien stark ähneln und ordnen sich zu einem Mosaik an. Manche Cysten zeigen innerhalb ihrer Wand den Übergang von noch mehr kubischem bis zu abgeflachtem Epithel.

Bei der proliferierenden Mastopathie findet man im REM Cysten, deren Lumen, je nach der Proliferationstendenz des Epithels, mit papillären Wucherungen eingeengt sind. Bei geringer Proliferationstendenz sind die Cysten von einem mehrreihigen, kubisch bis zylindrischen Epithel ausgekleidet, das Pseudopapillen bildet.

Bei stärkeren Proliferationsgraden bilden sich echte papilläre Proliferationen, die sich umschrieben als kugelige oder leistenförmige Gebilde ins Lumen vorschieben.

Bei stärkstem Proliferationsgrad kommt es schließlich zu einem völligen Verlegen des Cystenlumens durch die multiplen Papillenbildungen.

Im REM erscheinen die Epithelzellen, die im histologischen Bild eine apokrine Metaplasie zeigen, prallgefüllt, mit kurzen verstrichenen Microvilli.

Die Rasterelektronenmikroskopie ermöglicht eine räumliche Darstellung des Sekretionsvorganges der Brustdrüse. Man findet einen apokrinen Sekretionsmodus. Die Zellen geben bei dieser Sekretionsart Zellinhalt in Form runder Vesikel ab, die sich von der Zelloberfläche abschnüren; dadurch kollabieren die zuvor prallen Epithelzellen. An manchen Epithelzellen bleibt nach dem Sekretionsvorgang in der Zellmembran kurzzeitig ein Defekt zurück.

Als Nebebefund lassen sich im REM bei der Mastopathie oftmals Adenoseherde darstellen. Sie zeigen abnorme Gangproliferate, die keine echten Drüsenendbläschen entwickeln, sondern blind in einer keulen- oder fingerförmigen Form enden. Die hochprismatischen Epithelien weisen tropfenförmige Cytoplasmaausstülpungen auf.

Bei Präparaten mit "einfacher Mastopathie" ist es gelungen, die Myoepithelien im REM darzustellen. Sie sitzen als kontinuierliche einschichtige Lage direkt der Basalmembran auf. Sie haben eine spindelförmige Gestalt, und ihre großen Zellkerne wölben sich ins Cytoplasma vor.

Die benignen fibroepithelialen Tumoren, Fibroadenome und Phylloides-sarcoma phylloides haben ähnliche Proliferationsmuster. Man kann schon in der Übersichtsvergrößerung irregular geformte Ban-

degewebsmassen erkennen, in die sich tiefe Spalten vorschoben. Die epitheliale Komponente kann im REM sowohl das Muster der Epithelien der größeren Gänge als auch das der kleineren und terminalen Gangabschnitte zeigen. Auch beim juvenilen Fibroadenom ist das Bindegewebe in Form von ungleichmäßig knolliger Formation gewuchert. Das Epithel, das dieses bedeckt, zeigt ebenso eine starke Proliferation. Die Spalten werden zum Teil völlig durch das papillär proliferierende Epithel ausgefüllt. Auffallend ist die ausgeprägte Polymorphie des Zellbildes im REM. Sogenannte "Riesenzellen", prall gefüllt und mit kurzen, verstrichenen Microvilli, stehen im Kontrast zu "kleinen Zellen", die längere Zellfortsätze tragen. Solche ausgeprägte Zellpolymorphie findet man sonst nur bei Carcinomen.

Proliferationen der Epithelien in den größeren Milchgangsbereichen, wie zum Beispiel beim solitären intraductalen Papillom, zeigen einen stark verästelten Aufbau. Die dicht stehenden Stromapapillen werden von einem extrem hohen zweireihigen Zylinderepithel bedeckt. Die Zellgestalt ist relativ einheitlich. Auch die Zellen in diesem Abschnitt können eine apokrine Sekretion aufweisen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung die Unterschiede der Proliferationsmuster und Funktionszustände in den verschiedenen Gangabschnitten zeigt. Proliferationen der Epithelien im terminalen Ductuli-Acini-Bereich weisen mehr polymorphe, die am Ductusbereich mehr einheitliche Epithelmuster auf.

Zusammen mit den licht- und transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen bringt die Rasterelektronenmikroskopie somit ein besseres Verständnis bei der Interpretation der morphologischen Bilder dysplastischer Brustdrüsenalterationen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Adair, F.E.: Sanguineous discharge from the nipple and its significance in relation to cancer of the breast. Ann. Surg. 91 (1930), 197-209
- 2) Aschoff, L.: Pathologische Anatomie, 1923
- 3) Bässler, R.: Neuere Aspekte der normalen und pathologischen Feinstruktur der Mamma. Hippokrates 39 Heft 7, 1968, 237
- 4) Bässler, R.: Pathologie der Brustdrüse. Springer Verlag, Heidelberg (1978), in: Doerr, Seifert, Ullinger: Spez. Path. Anat. Bd. 11
- 5) Billroth, R.: Die Krankheiten der Brustdrüse. Deutsche Chir. Lieferung 41, Stuttgart (1880)
- 6) Böhmig, R.: Die Epithelproliferation bei der Mastopathia fibrosa cystica. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 39 (1952), 297
- 7) Böhmig, R.: Die Epithelproliferation, ihre histologischen Veränderungen und deren Beziehungen zum Carcinom. Ergebn. allg. Path. Anat. 45 (1964), 39
- 8) Bowlby, J.: Cases illustrating the clinic course and structure of duct cancers or villous carcinomas of the breast. St. Barthol. Hosp. Reports (1888)
- 9) Brodie, B.C.: Brodie's tumor; lecture on sero-cystic tumors of breast. London M. Gaz. 25 (1840), 808-814
Reprinted in M. Classics 2 (1938), 941-954
- 10) Büchner, H., E. Grundmann: Spezielle Pathologie. Urban & Schwarzenberg, München (1975)
- 11) Büngeler, W., W. Dautenwill: Über den Begriff der Präkanzerose unter besonderer Berücksichtigung der Mastopathie und des atypischen Portioepithels. Med. Klinik 49 (1954), 1589-1601
- 12) Buhl-Joergensen, S.E., K. Fischermann, H. Johansen, B. Petersen: Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis. Surg. Gynec. & Obst. 127 (1968), 1307
- 13) Butlin, H.J.: On a minute anatomy of two breasts the areolae of which had been the seat of a long-standing eczema. Med. Chir. Tr. London 59 (1876), 107
- 14) Carter, D.: Intraductal Papillary Tumors of the Breast. Cancer 39 (1977), 1689-1692
- 15) Cheate, Sir G.C.: Hyperplasia of epithelial and connective tissues in the breast: its relation to fibroadenoma and other pathological conditions. Brit. J. Surg. 10 (1923), 436
- 16) Cooper, A.: Illustrations of the diseases of the breast. London 1829
- 17) Cooper, W.G., L.V. Ackermann: Cystosarcoma phylloides. Surg., Gynec. & Obst. 77 (1943), 279
- 18) Cornil, V., L. Raubier: Manual d'Histologie pathologique. Paris (1884), 1167-1170

- 19) Cutler, M.: Tumors of the breast. London Pitman Medical Publishing Co., Ltd. (1961)
- 20) Dabelow, A.: Morph. Jb. 73, H.1 (1933)
- 21) Devitt, J.E.: Fibrocystic disease of the breast is not preneoplastic. Surg. Gynec. Obstet. 134 (1972), 803
- 22) Dreyfuss, A.: Zur pathologischen Anatomie der Brustdrüse. Virchow's Archiv Bd. 113 (1888)
- 23) Egger, H., S. Müller: Das Fibroadenom der Mamma. Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 1495
- 24) Farrow, J.H.: Fibroadenoma of the breast. Cancer (Philad.) 11 (1961), 182
- 25) Foote, F.W., F.W. Stewart: A histologic classification of Carcinoma of the breast. Surgery 19 (1946), 74
- 26) Geschickter, C.F.: Diseases of the breast. Philadelphia-London-Montreal J.B. Lippincott, Camp. 1948
- 27) Goldenberg, V.E., L. Wiegenstein, N.K. Mottet: Florid breast fibroadenoma in patients taking hormonal oral contraceptives. Amer. J. Clin. Path. 49 (1968), 52
- 28) Gonzalez-Licea, A., J.H. Yardley, W.H. Hartmann: Malignant Tumor of the breast with bone formation. Studies by light and electron microscopy. Cancer 20 (1967), 1234
- 29) Haagensen, C.D.: Diseases of the breast. W.B. Saunders Company Philadelphia-London-Toronto (1971)
- 30) Haagensen, C.D., A.P. Stout, J.S. Phillips: The papillary neoplasms of the breast I. Benign intraductal papilloma. Ann. Surg., 133:18 (1962)
- 31) Hamperl, H.: The Myoepithelia (Myoepithelial cells): Normal state, Regressive Changes Hyperplasia Tumors. Curr. Top. Path. 53 (1970), 162
- 32) Hamperl, H., E. Lichtenberger: Über Vorkommen und Bedeutung von myoepithelialen Zellen (Myoepithelien) in Tumoren. Klin. Wschr. 49 (1971), 97
- 33) Hamperl, H.: Epithelzotten und Epithelnetze. Beiträge zur path. Histologie der Mamma VI, Virchows Arch. Abt. B 12 (1972), 104
- 34) Hamperl, H.: Strahlige Narben und obliterierende Mastopathie. Beiträge zur pathologischen Histologie der Mamma XI, Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 369 (1975), 55
- 35) Herting, W.: Pathogenese, Klinik, Morphologie, Therapie und Prognose des Riesenfibroadenoms der Mamma (sog. Cystosarcoma phylloides). Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1976), 977
- 36) Kaufmann, E.: Lehrbuch der spez. patholog. Anatomie. Berlin/Leipzig de Gruyter (1922)
- 37) Kiaer, W.: Relation of Fibroadenomatosis ("Chronic Mastitis") to Cancer of the Breast. Copenhagen (1954)
- 38) Kilgore, A.R., R. Fleming, M. Ramos: The incidence of cancer with nipple discharge and the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast. Surg. Gynec. Obstet. 96 (1953), 649

- 39) Klose, H.: Die Mastopathie. Bruns' Beiträge zur Klinischen Chirurgie 178. Band, Heft 2, 219
- 40) König, F.: Mastitis Chronica Cystica. Zbl. Chir. 20 Nr. 3 (1893), 49
- 41) Konjetzny, G. E.: Pathologie, Klinik und Behandlung der Mastopathie. Stuttgart (1942)
- 42) Kraus, F. T., R. D. Neubecker: The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. Cancer Vol 15 (1962), 444
- 43) Krombecher, E.: Zur Histogenese und Morphologie der Cystenmamma des untrakanalikulären Kystadenoms und der Kystadenokarzinome der Brustdrüse. Beiträge zur patholog. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Bd. 62 Heft 1 (1916), 403
- 44) Langhans, Th.: Zur patholog. Histologie der weibl. Brustdrüse. Virchows Arch. path. Anat. 58 (1873), 132
- 45) Lee, B. C., G. F. Park: Giant intracanalicular fibroadenomyxoma of the breast. The so-called Cystosarcoma phylloides mammae of Johannes Müller. Cancer 15 (1931), 2583
- 46) Lester, J., A. P. Stout: Cystosarcoma phylloides. Cancer 7 (1954), 335
- 47) Loeschke, H.: Untersuchungen über die Zystenmamma. Verhandl. dtsch. Path. Ges. 25 (1930), 309
- 48) Lewison, E. F., J. G. Lyons: Relationship between benign breast diseases and cancer. Arch. Surg. 66 (1953), 94
- 49) Mc Divitt, R. W., F. W. Stewart, J. W. Berg: Tumors of the breast. Armed forces Inst. of Path. Washington (1968)
- 50) Mc Farland, J.: Adenofibroma and fibroadenoma of the female breast. Surg. Gynec. Obstet. 45 (1927), 729
- 51) Moore, S. W., J. Pearce, E. Ring: Intraductal papilloma of the breast. Surg. Gynec. Obstet. 112:153 (1961)
- 52) Müller, J.: Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin (1838), 54
- 53) Oberman, H. A.: Cystosarcoma phylloides. Cancer 18 (1965), 697
- 54) Parks, A. G.: The microanatomy of the breast. Ann. roy. Surg. Engl. 24 (1959), 235
- 55) Prechtel, K.: Mastopathie und altersabhängige Brustdrüsenveränderungen. Fortschr. Med. 89 (1971), 1312
- 56) Prechtel, K.: Beziehungen der Mastopathie zum Mammakarzinom. Fortschr. Med. 90 (1972), 43
- 57) Reclus, P.: Maladie kystique des mamelles. Revue de Chir. (1864) et Gazette des hôpitaux Nr. 83 (1887)
- 58) Schimmelbusch, C.: Das Cystadenom der Mamma. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 44 (1892), 117
- 59) Semb, C.: Pathologico-anatomical and clinical investigations of fibroadenomatosis cystica mammae and its relation to other pathological conditions in the mamma, especially cancer. Acta chir. scand. (suppl. 10) 64 (1928), 1
- 60) Soerensen, F.: Histolog. Untersuchungen einiger östrinbehandelter Fälle von Fibroadenomatosis mammae. Acta path. microbiol. scand. 15 (1938), 332

- 61) Stegner, H.E.: Histopathologie der Mammatumoren. Gynäkologie u. Geburtshilfe Bd. III, Stuttgart (1972), 693
- 62) Tanaka, Y., K.Oota: A Stereomicroscopic Study of the Mastopathic Human Breast I. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 349 (1970), 195
- 63) Tanaka, Y., K.Oota: A Stereomicroscopic Study of the Mastopathic Human Breast II. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 349 (1970), 215
- 64) Tietze, A.: Über das Cystadenoma mammae (Schimmelbusch) und seine Beziehungen zum Karzinom der Brustdrüse. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 56 (1900)
- 65) Treves, N., D.Sunderland: Cystosarcoma phylloides of the breast A malignant and a benign tumor. Cancer 4 (1951), 1286
- 66) Velpeau, A.: Maladie du sein. Paris 1854
- 67) Virchow, R.: Die krankhaften Geschwülste. Bd.1 Berlin Hirschwald (1863)
- 68) Warren, J.C.: Plea for reciprocity as illustrated by consideration of classification and treatment of benign tumors of the breast. J. Amer. med. Ass 45 (1905), 149
- 69) Warren, S.: The relation of "chronic mastitis" to carcinoma of the breast. Gynec. & Obstet. 71 (1940), 257
- 70) Wellings, S.R., H.M.Jensen, R.G.Marcum: An Atlas of subcross Pathology of the Human Breast with special Reference to Possible Precancerous lesions. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 55 (1975), 231
- 71) Wildner, G.F., W.Cehmisch, E.Müller, T.Umbreit: Die Mastopathia chronica cystica und die Erkrankungserwartung der Frau für den Brustdrüsenkrebs. Zeitschr. f. Krebsforsch. 65 (1962), 11
- 72) Zinser, H.K.: Mammakarzinom - Diagnose und Differentialdiagnose Stuttgart (1972)

LEGENDE ZUM BILDANHANG

MASTOPATHIEN UNTERSCHIEDLICHEN PROLIFERATIONSGRADES

Abb. 1: Geringgradige Ektasie eines großen Milchganges (Ductus) bei nichtproliferierender Mastopathie

- 1a 40x
- 1b 50x Histologisches Bild des Milchganges
- 1c 700x
- 1d 1100x
- 1e 6000x
- 1f 6000x

Abb. 2: Longitudinale Riffelung und Zellbrückenbildung des Milchganges aus Abb.1

- 2a 500x Histologisches Bild der Zellbrücken
- 2b 500x
- 2c 2000x
- 2d 4000x
- 2e 6000x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild einer Zellbrücke

Abb. 3: Cystische Erweiterung im weiter peripher gelegenen Milchgangsbereich bei nichtproliferierender Mastopathie mit abgeflachten Epithelien

- 3a 100x Histologisches Bild
- 3b 72x
- 3c 1140x
- 3d 60x
- 3e 200x

Abb. 4: wie Abb.3

- 4a 50x
- 4b 400x
- 4c 120x
- 4d 300x
- 4e 1200x

Abb. 5: Cysten aus dem peripher gelegenen Ductulibereich bei nichtproliferierender Mastopathie mit zylindrischen bis kubischen Epithelien

- 5a 250x Histologisches Bild
- 5b 90x
- 5c 1800x
- 5d 1000x
- 5e 2000x

Abb. 6: Cystenwandungen bei nichtproliferierender Mastopathie

- 6a 100x
- 6b 1500x
- 6c 200x
- 6d 800x
- 6e 500x
- 6f 4000x

Abb. 7: Epithel einer Cystenwandung bei einfacher Mastopathie

7a 112x
7b 2000x
7c 1500x
7d 2000x
7e 6000x
7f 7000x

Abb. 8: Myoepithelien

8a 112x
8b 280x
8c 1120x
8d 600x
8e 1000x
8f 2000x

Abb. 9: Cysten aus dem terminalen Ductuli-Acini-Bereich bei einfacher Mastopathie mit endothelartig abgeflachten Epithelien

9a 50x Histologisches Bild
9b 110x
9c 400x
9d 800x
9e 2000x
9f 4000x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild

Abb. 10: Mastopathiecysten ohne Proliferationen mit unterschiedlich hohen Epithelien innerhalb der Wandung

10a 22,5x
10b 600x
10c 800x
10d 6000x
10e 1000x

Abb. 11: Proliferierende Mastopathie

11a 10x
11b 19,5x
11c 90x Histologisches Bild

Abb. 12: Mastopathiecyste mit geringer Proliferations-tendenz - Pseudopapillenbildung

12a 50x
12b 300x
12c 1000x
12d 3000x
12e 250x Histologisches Bild
12f 1300x

Abb. 13: Proliferierende Mastopathie mit stärkerem Proliferationsgrad - Bildung echter Papillen

13a 30x
13b 120x
13c 52x
13d 63x Histologisches Bild

13e 280x
13f 450x

Abb. 14: Proliferierende Mastopathie - Papillen

14a 560x
14b 500x
14c 1200x
14d 2850x
14e 9000x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild

Abb. 15: Mastopathiecyste mit stärkster Proliferations-
tendenz - völliges Verlegen des Lumens durch die
Papillen

15a 160x
15b 500x
15c 600x
15d 1120x
15e 600x
15f 200x Histologisches Bild

Abb. 16: Apokrine Kupfelsekretion mit Kollabieren der Epi-
thelzellen

16a 2400x
16b 2400x
16c 4800x
16d 9500x
16e 3000x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild

Abb. 17: Apokrine Kupfelsekretion mit fortschreitenden Epi-
thelzelldefekten

17a 480x
17b 6000x
17c 2250x
17d 5600x

Abb. 18: Adenose

18a 125x Histologisches Bild
18b 500x
18c 120x
18d 1500x
18e 3000x
18f 6000x

Abb. 19: Adenose mit keulen- oder fingerförmigen Leini und
hochprismatischen Epithellen

19a 100x Histologisches Bild
19b 200x
19c 300x
19d 5000x
19e 500x
19f 1400x

Abb. 20: wie Abb.19

20a 130x
20b 1000x
20c 600x
20d 4000x

20e Transmissionselektronenmikroskopisches Bild

INTRADUCTALES PAPILLOM

Abb. 21: Solitäres intraductales Papillom mit stark verästeltem Aufbau und hohen Zylinderepithelien

21a 125x Histologisches Bild
21b 124x
21c 300x
21d 1200x
21e 1160x
21f 10800x

Abb. 22: wie Abb.21

22a 145x
22b 320x
22c 3200x
22d 1200x

22e Transmissionselektronenmikroskopisches Bild

Abb. 23: Intraductales Papillom mit apokriner Kupfelsekretion und kugelförmigen Microvilli

23a 280x
23b 6400x
23c 10800x
23d 6400x

23e Transmissionselektronenmikroskopisches Bild

INTRACANALICULÄRES FIBROADENOM

Abb. 24: Intracanaliculäres Fibroadenom mit papillären Epithelproliferationen

24a 160x Histologisches Bild

24b 30x
24c 100x
24d 400x

24e 5000x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild
24f 2000x

Abb. 25: Intracanaliculäres Fibroadenom - sternförmig koprimierte Drüsengänge

25a 300x
25b 2000x
25c 340x
25d 400x
25e 3000x
25f 2800x

PERICANALICULÄRES FIBROADENOM

Abb. 26: Pericanaliculäres Fibroadenom mit Kompression der drüsigen Strukturen

26a 30x
26b 200x
26c 400x
26d 200x Histologisches Bild
26e 2000x
26f 7000x

Abb. 27: wie Abb.26

27a 110x
27b 300x
27c 2000x
27d 2000x
27e 500x
27f 2400x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild

JUVENILES FIBROADENOM

Abb. 28: Juveniles Fibroadenom mit papillären Epithelproliferationen

28a makroskopisches Bild
28b 63x Histologisches Bild
28c 40x
28d 50x
28e 300x
28f 4500x

Abb. 29: Juveniles, papilläres Fibroadenom mit auffallender Zellatypie

29a 300x Histologisches Bild
29b 500x
29c 3000x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild
29d 4000x
29e 2000x
29f 500x

Abb. 30: wie Abb.29

30a 300x
30b 3000x
30c 4000x
30d 2000x
30e 11000x
30f 8500x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild

CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES

Abb. 31: Grobknolliges Cystosarcoma phylloides mit abgeflachtem Epithel

- 31a 63x Histologisches Bild
- 31b 20x
- 31c 300x
- 31d 600x
- 31e 5000x
- 31f 3000x

Abb. 32: Cystosarcoma phylloides mit papillären Epithelproliferationen

- 32a 100x
- 32b 600x
- 32c 2000x
- 32d 450x Histologisches Bild
- 32e 2000x Transmissionselektronenmikroskopisches Bild
- 32f 6000x

Abb. 33 Cystosarcoma phylloides mit kubischem bis stark abgeflachtem Epithel

- 33a 160x
- 33b 400x
- 33c 6000x
- 33d 6000x
- 33e 600x
- 33f 2000x

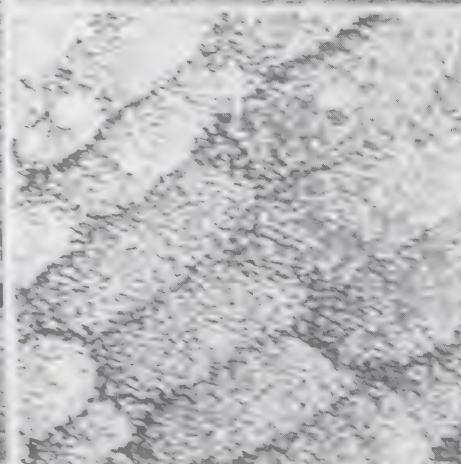
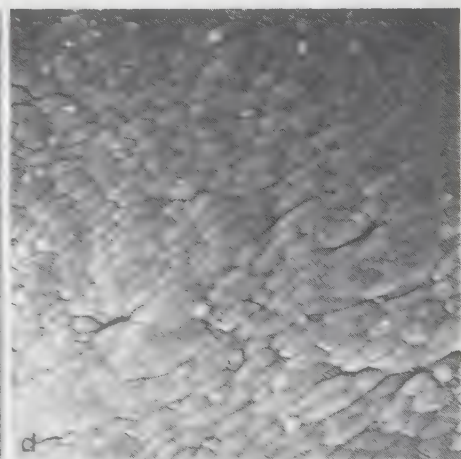
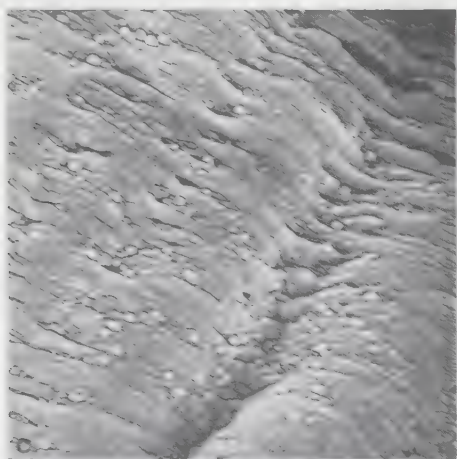
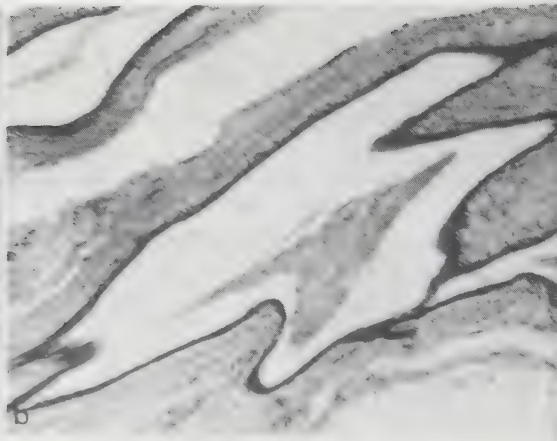
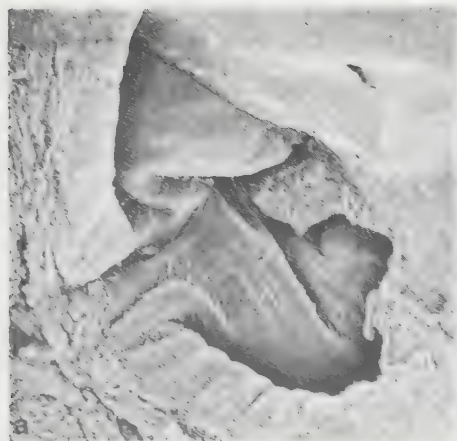


Abb. 1 a-f

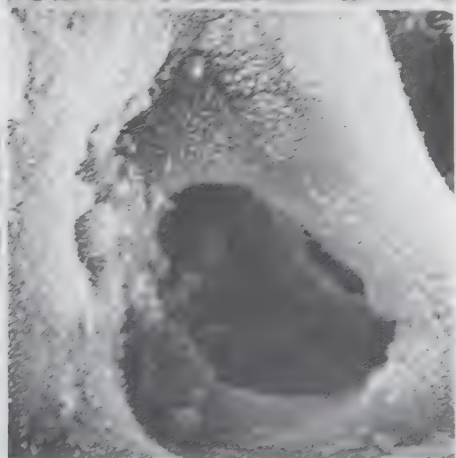
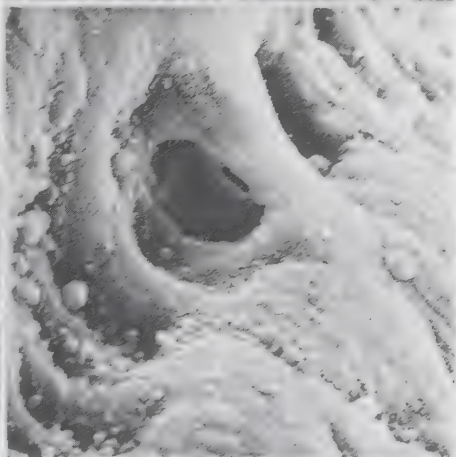
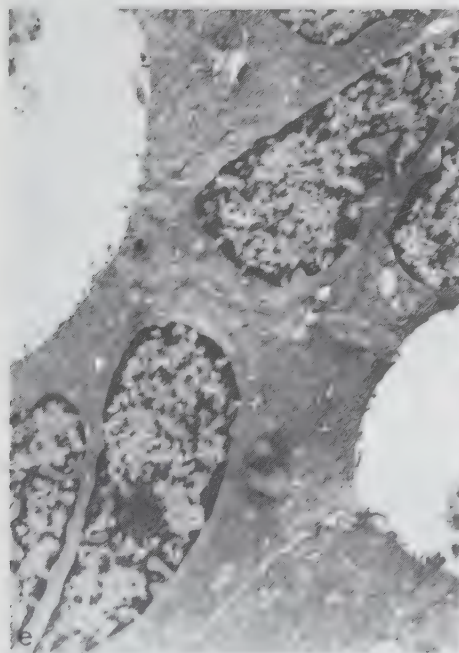
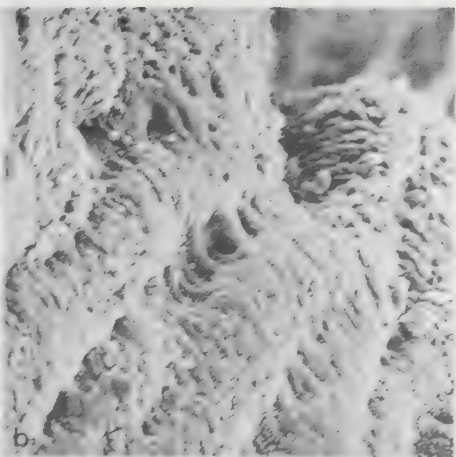
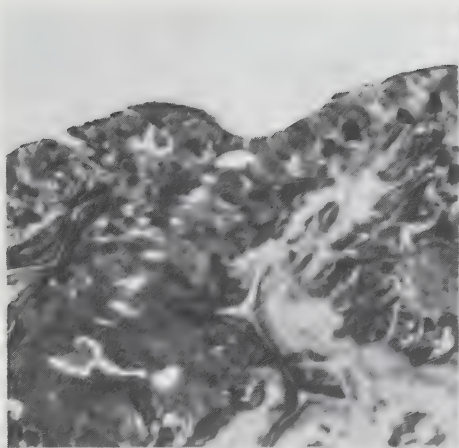


Abb. 2 a-e

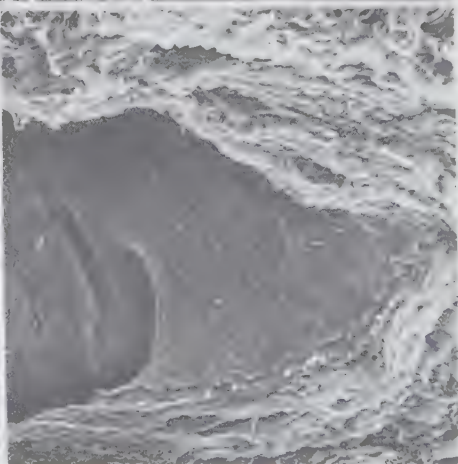
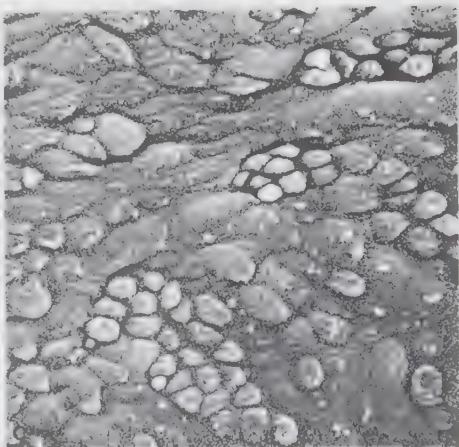
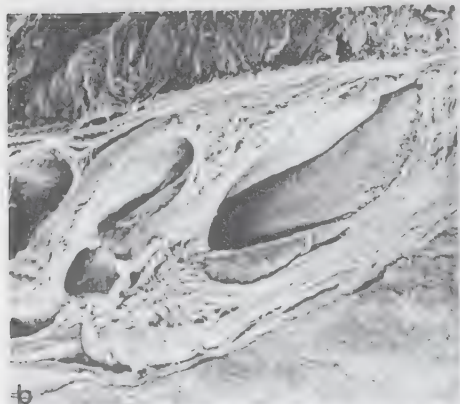
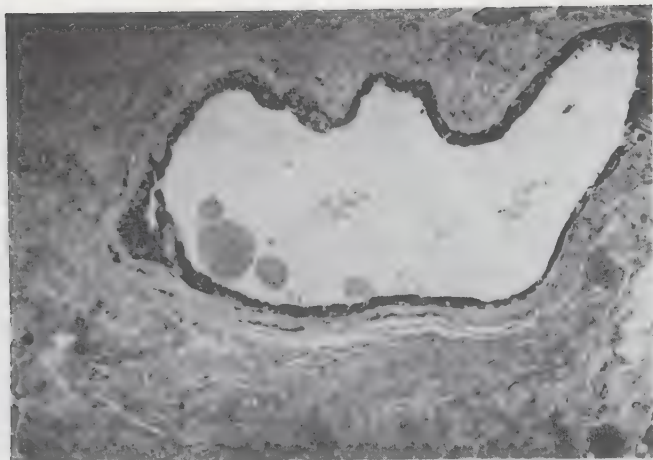


Abb. 3a-e

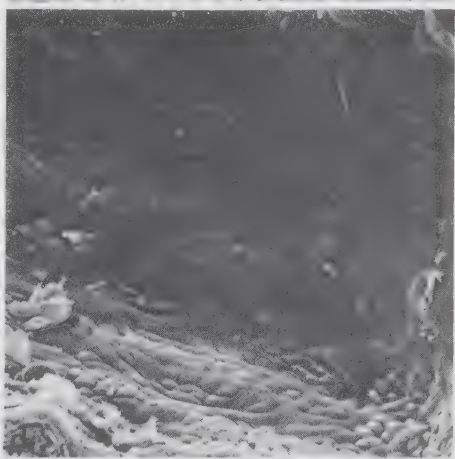
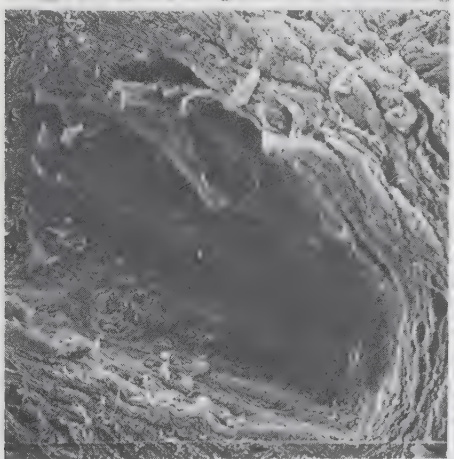
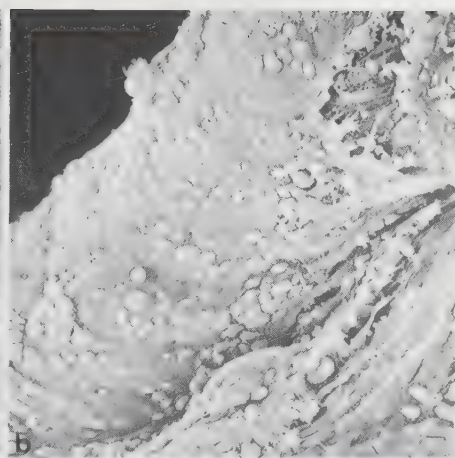


Abb. 4 a - e

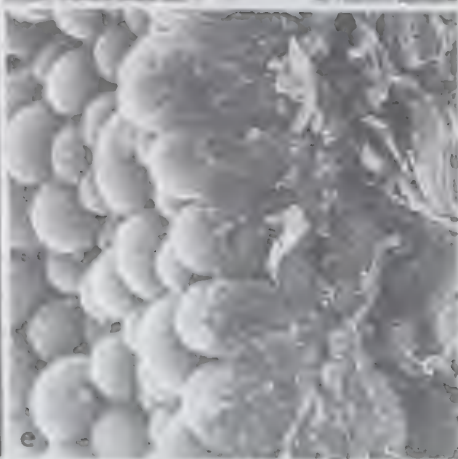
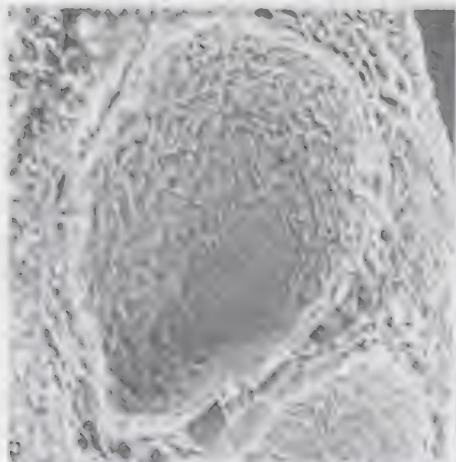
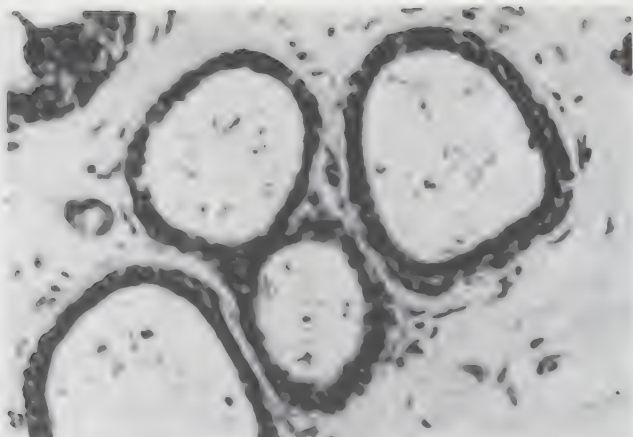
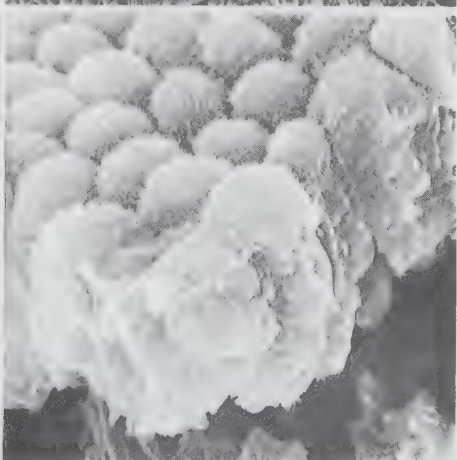
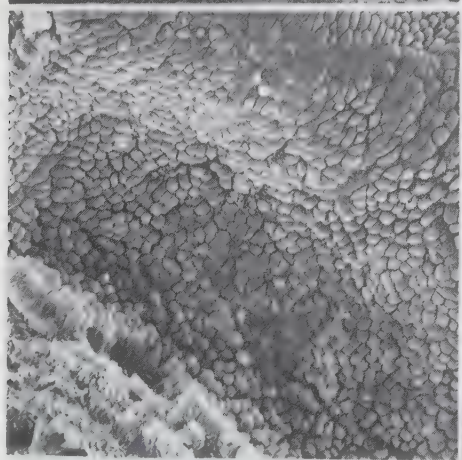
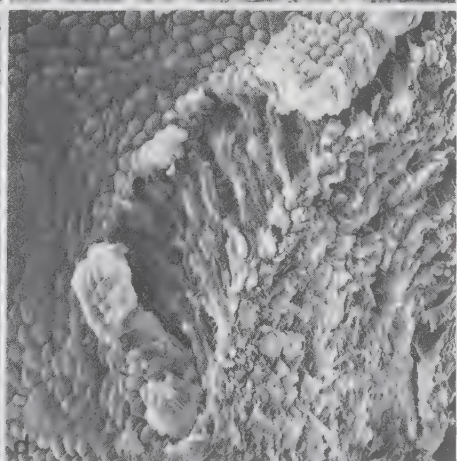
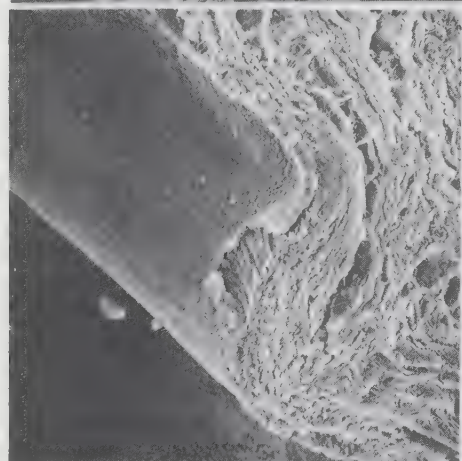
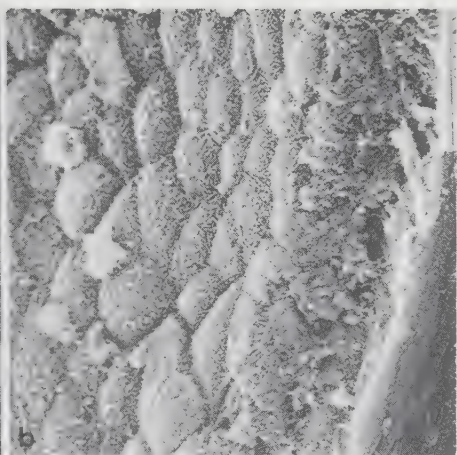
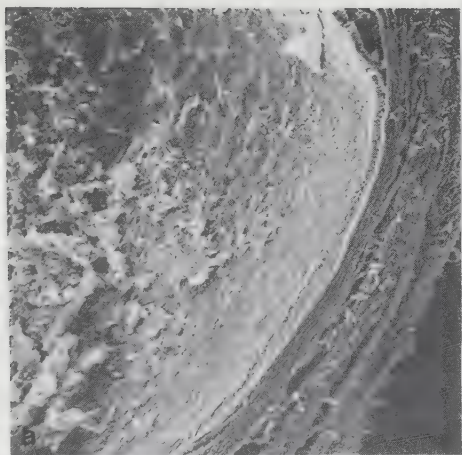
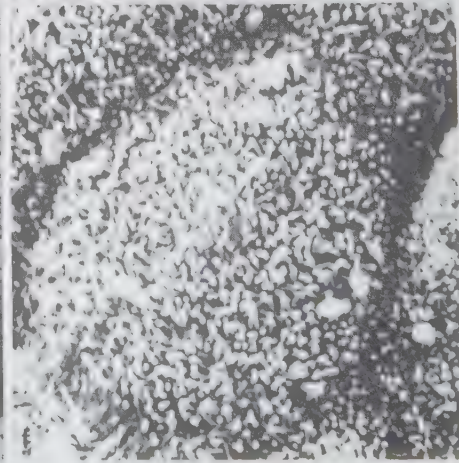
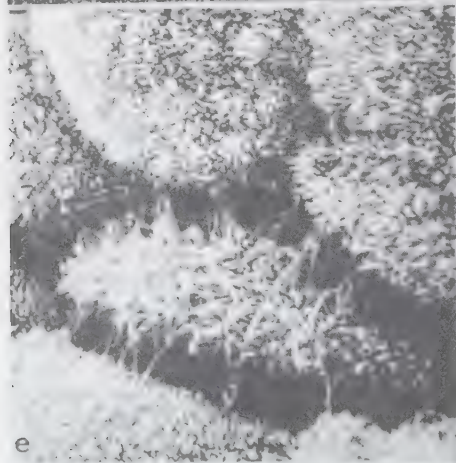
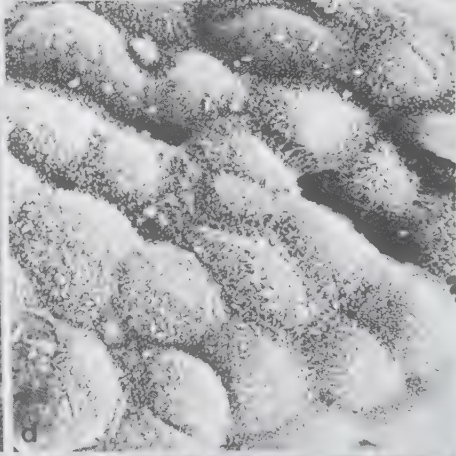
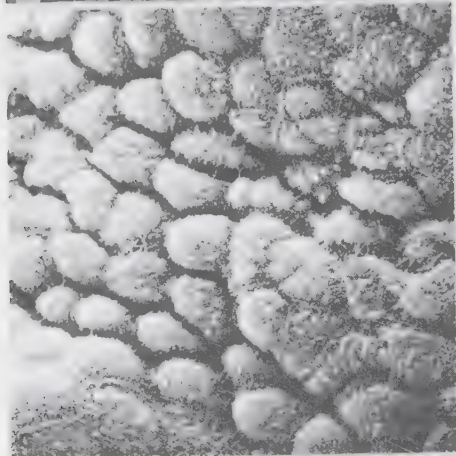
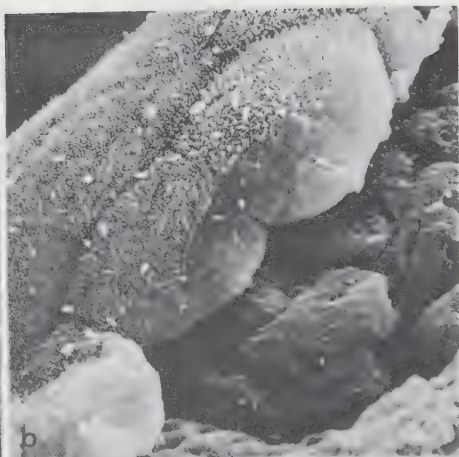


Abb. 5a-e





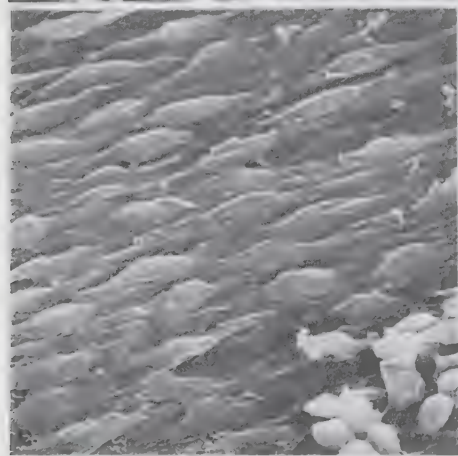
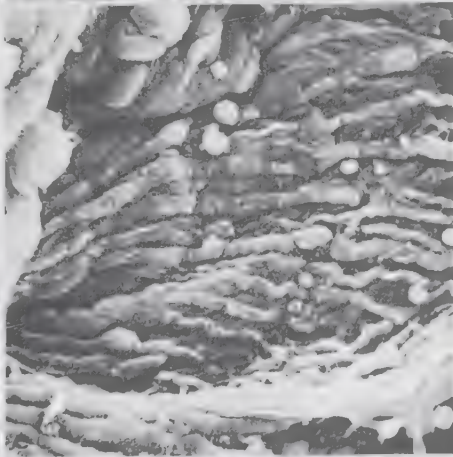
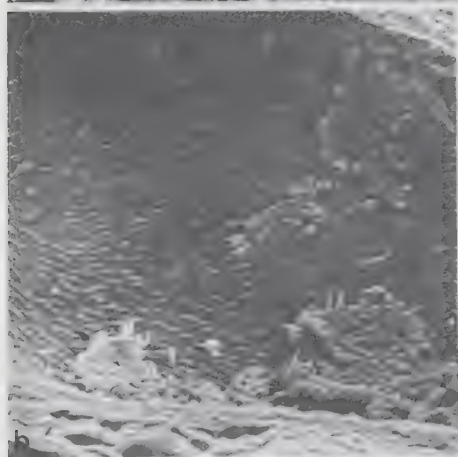
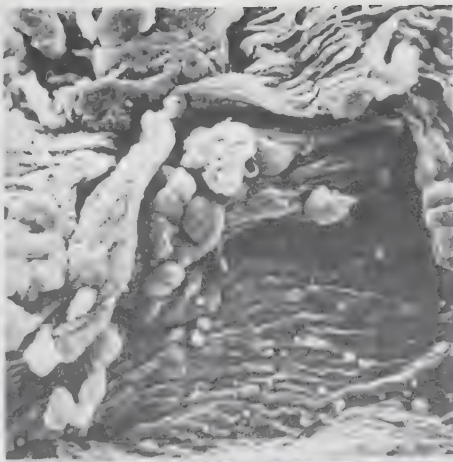
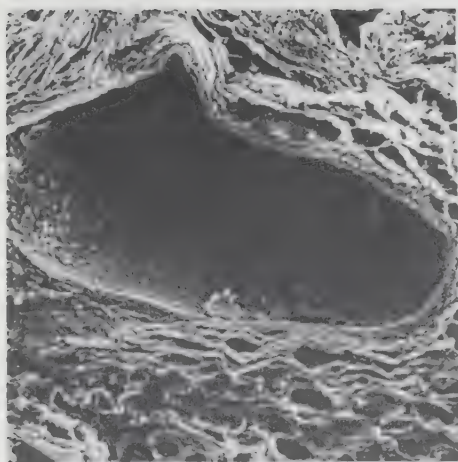


Abb. 8a-f

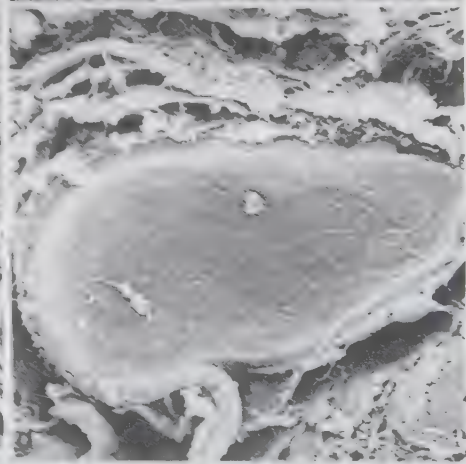
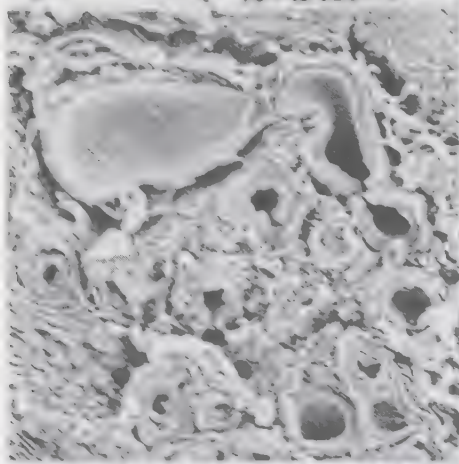
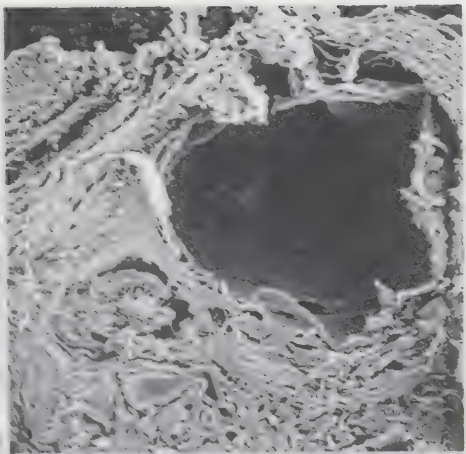
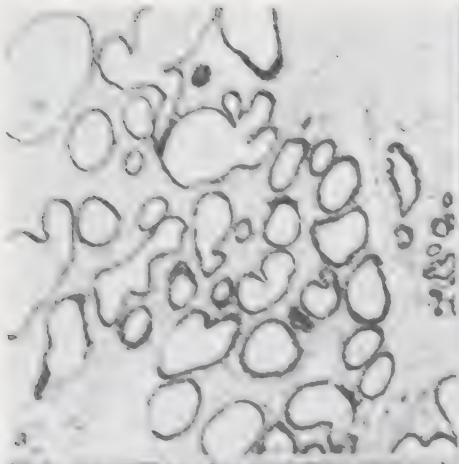


Abb. 9a-f

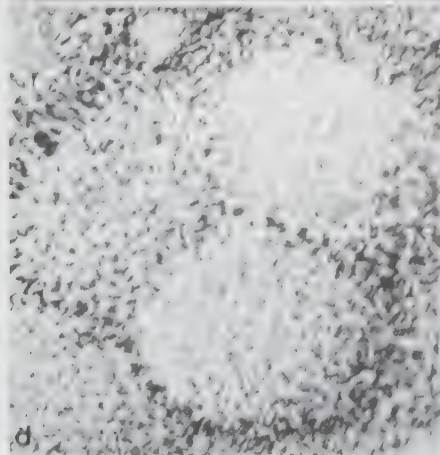
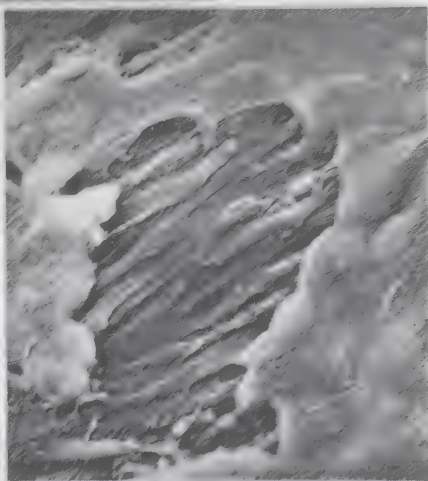
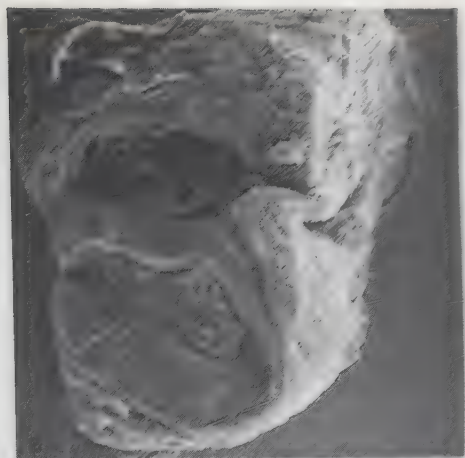


Abb. 10a e

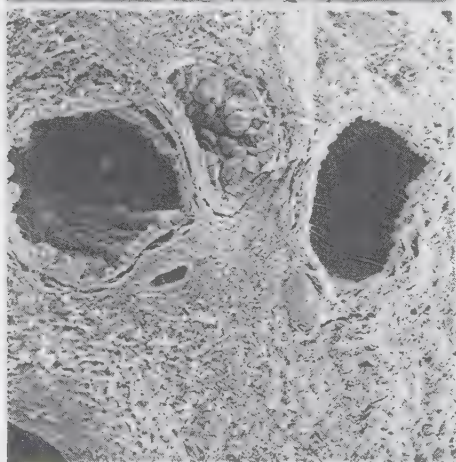
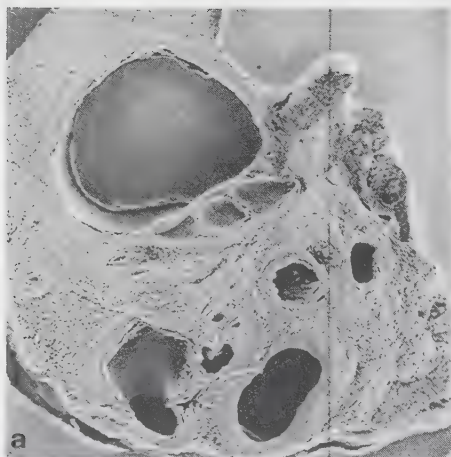
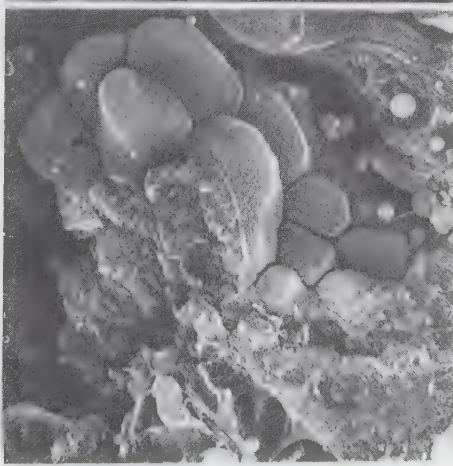
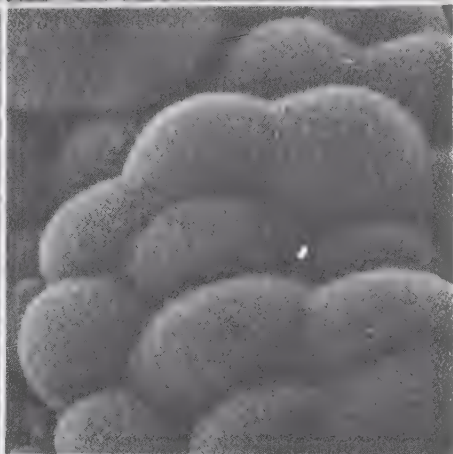
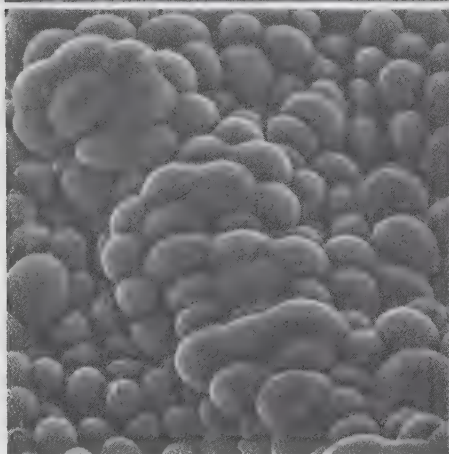
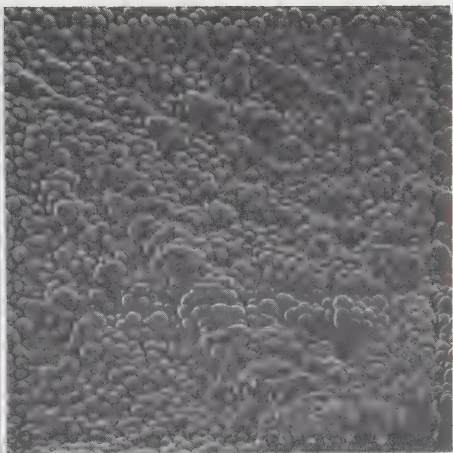
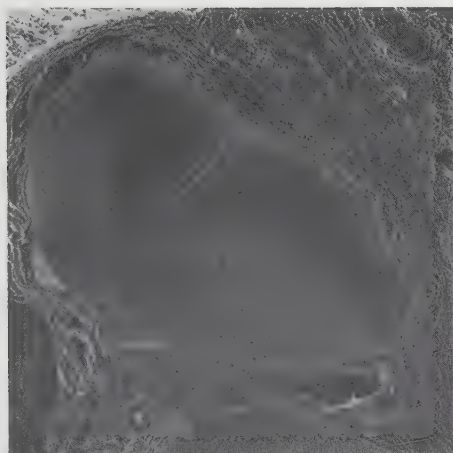


Abb. 11a-c



e

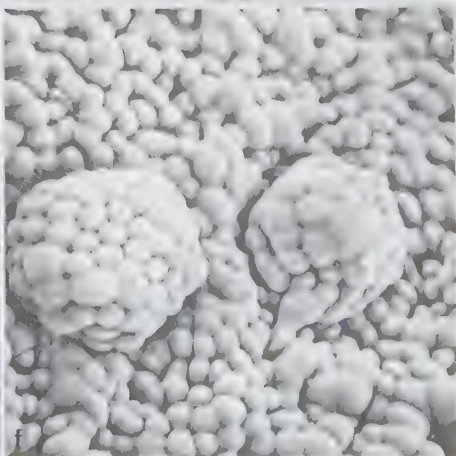
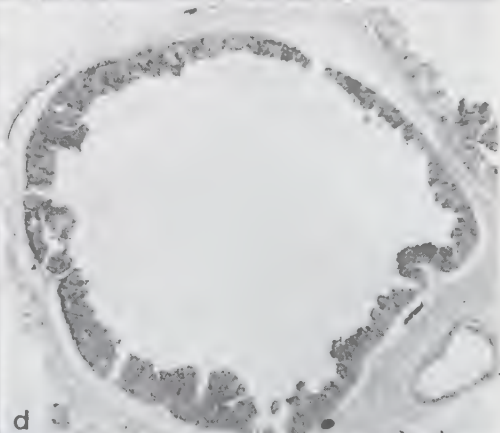
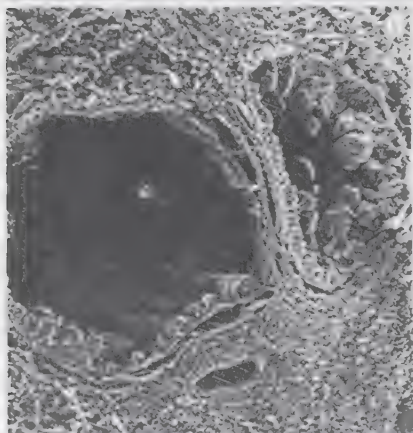
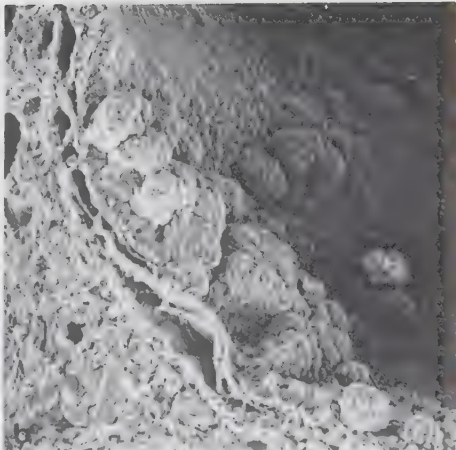
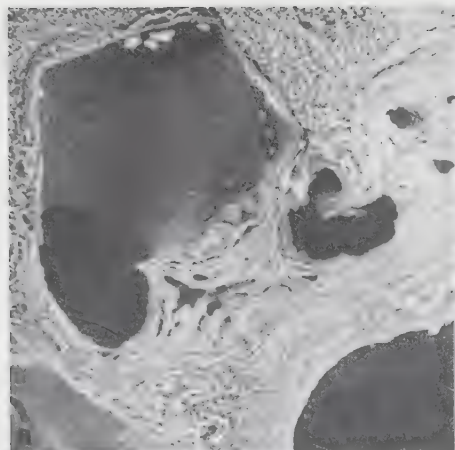
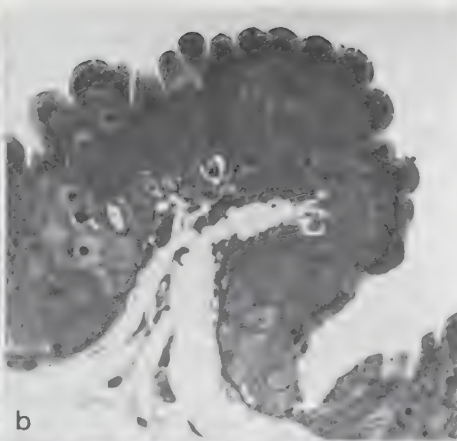
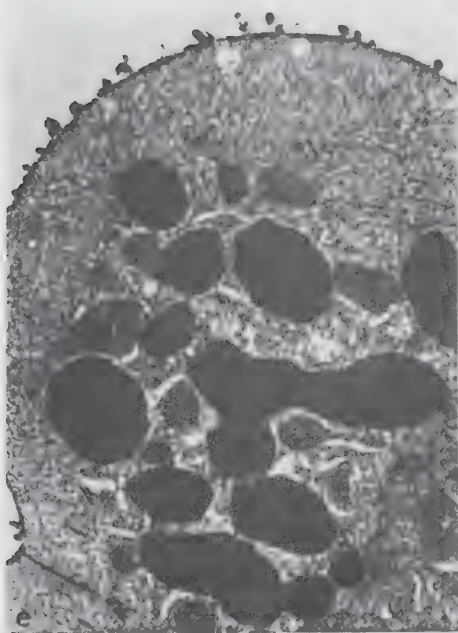


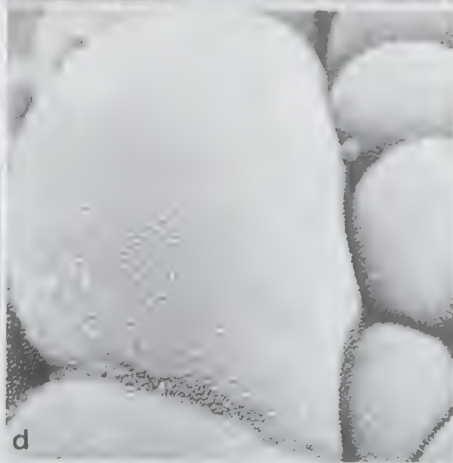
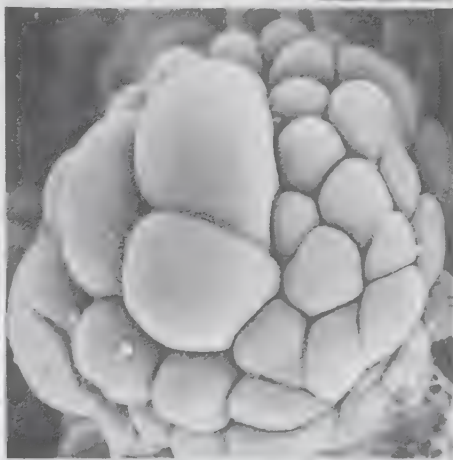
Abb. 13a-f



b



e



d

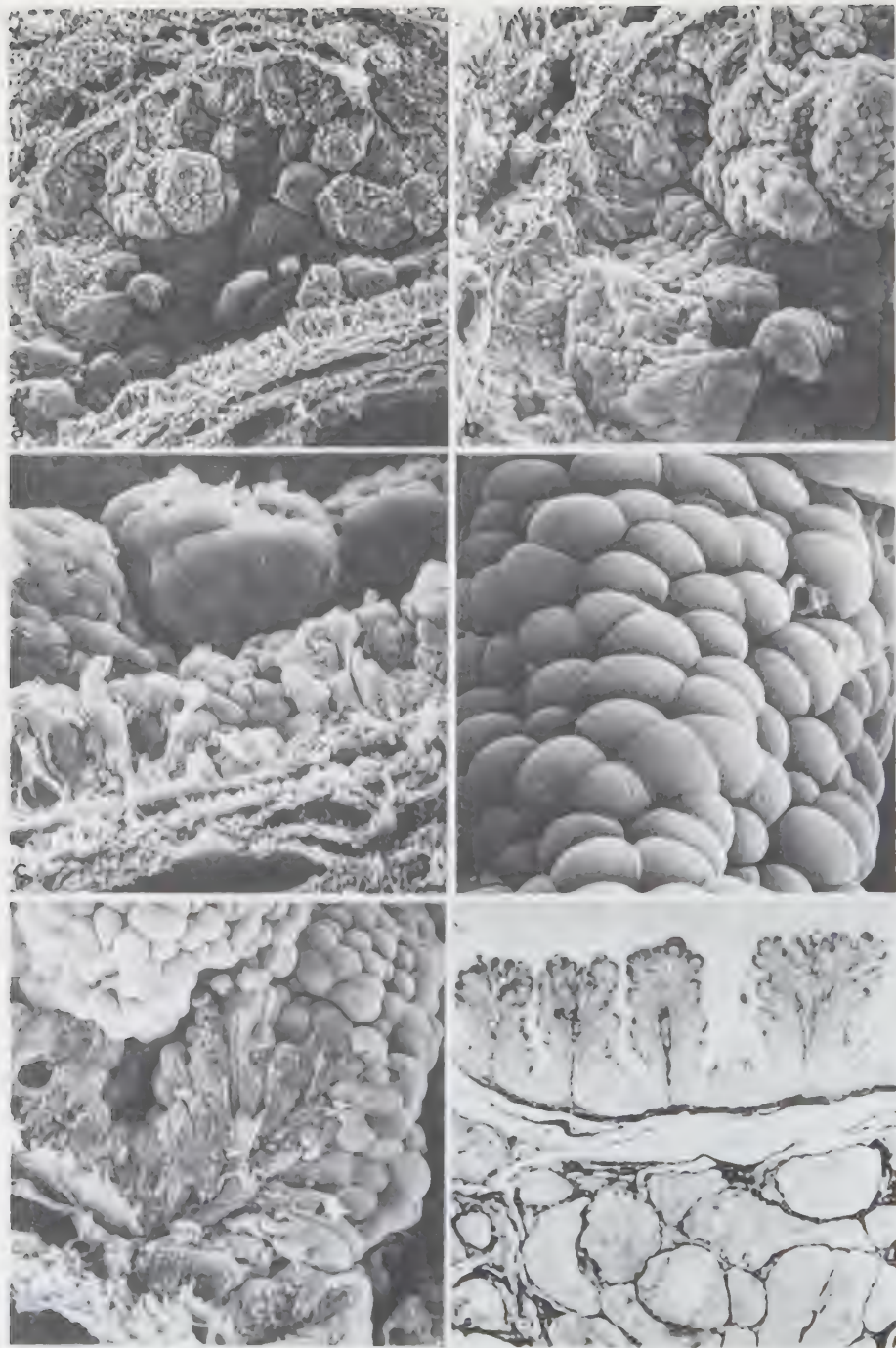


Abb. 15 a-f

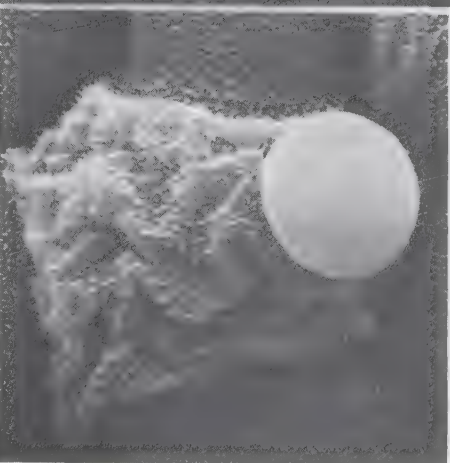
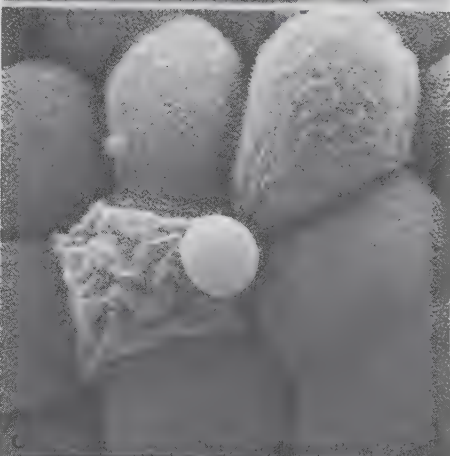
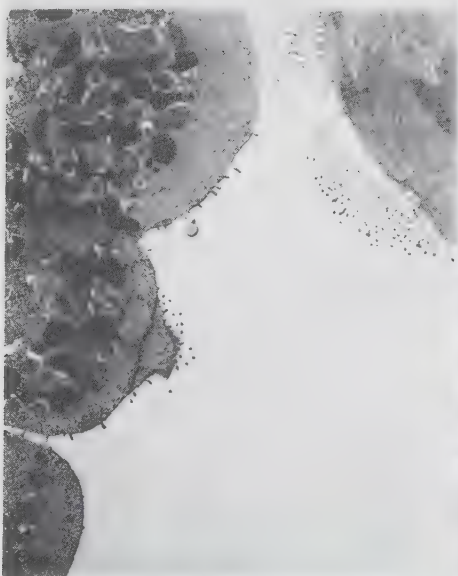
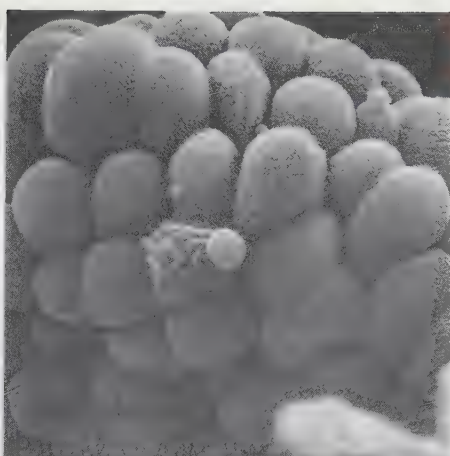
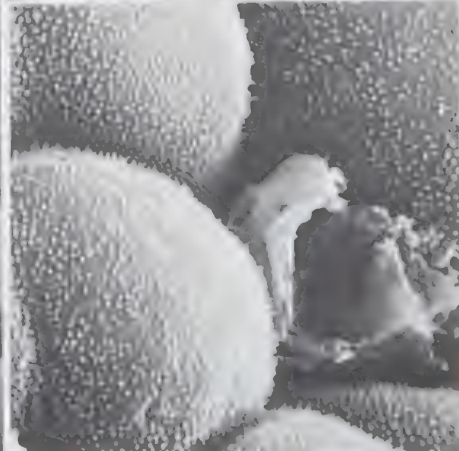
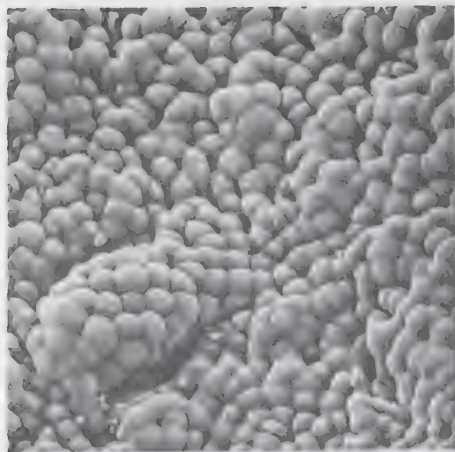
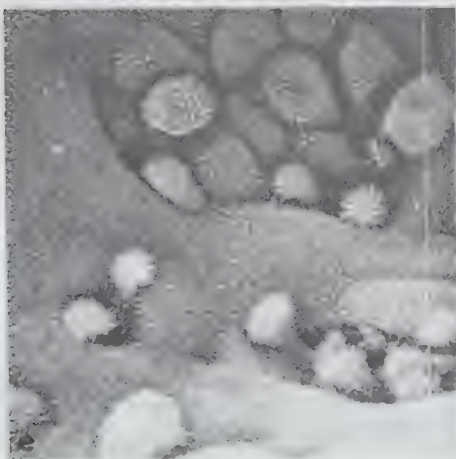
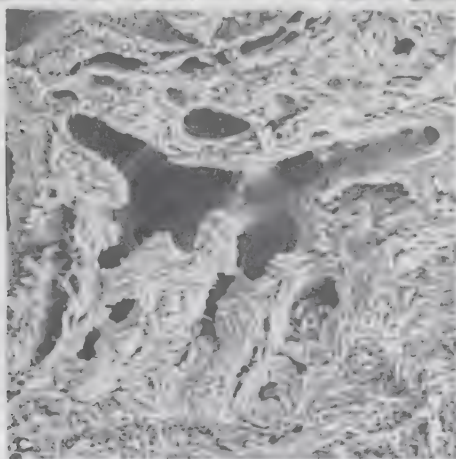
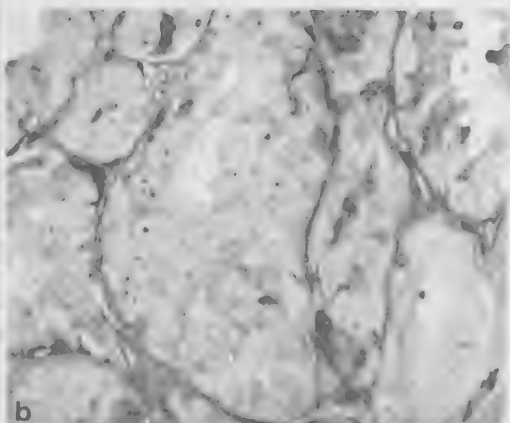
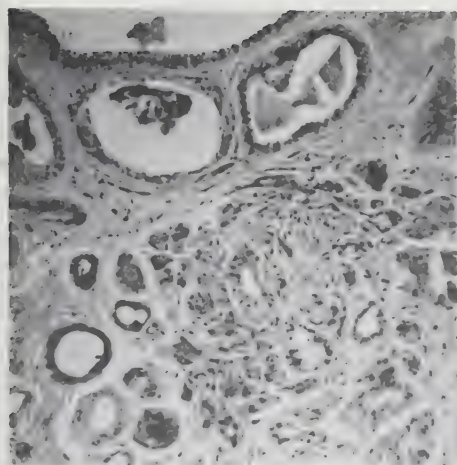


Abb. 16 a-e





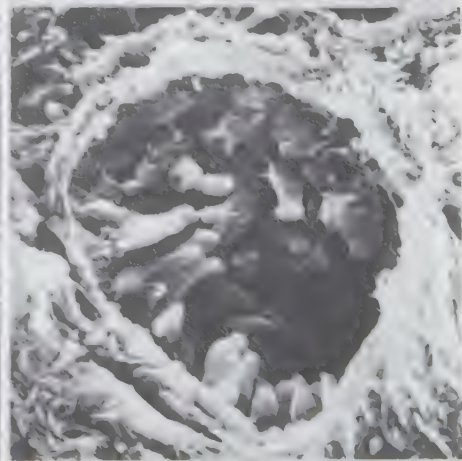
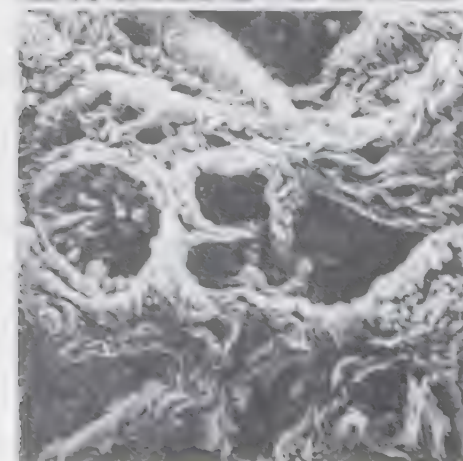
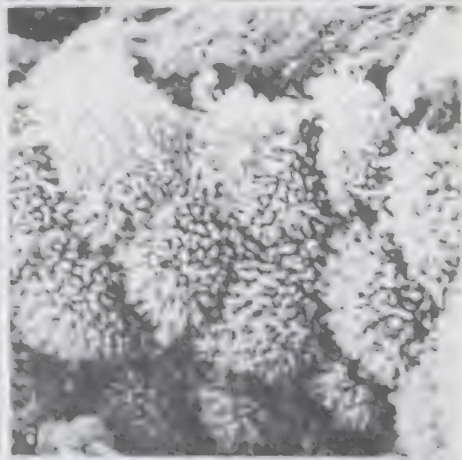
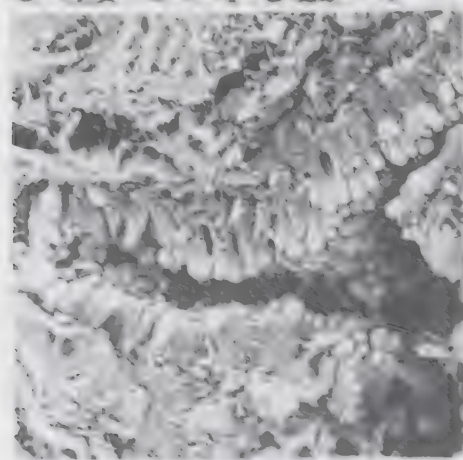
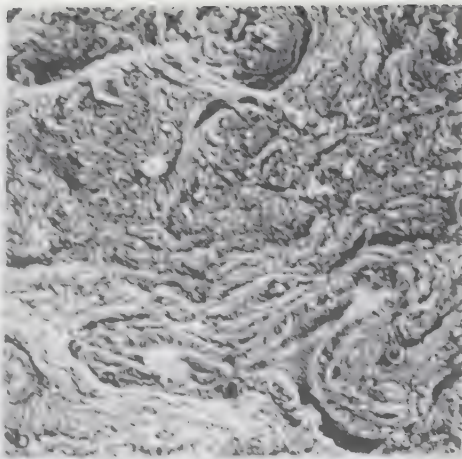
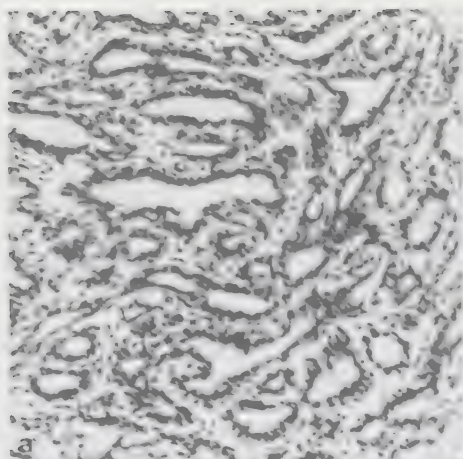


Abb. 19a-f

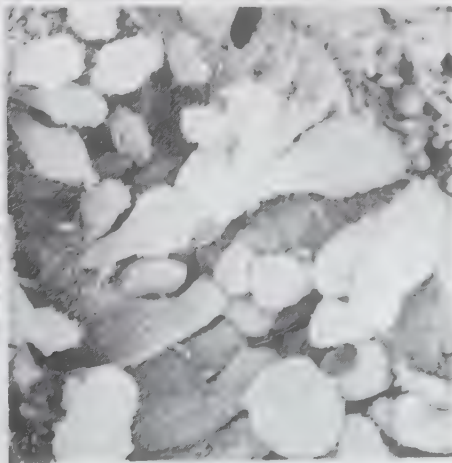
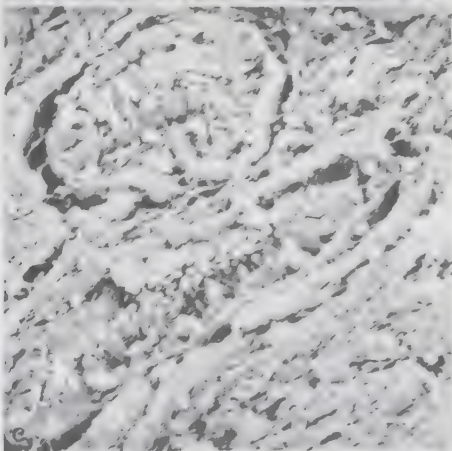
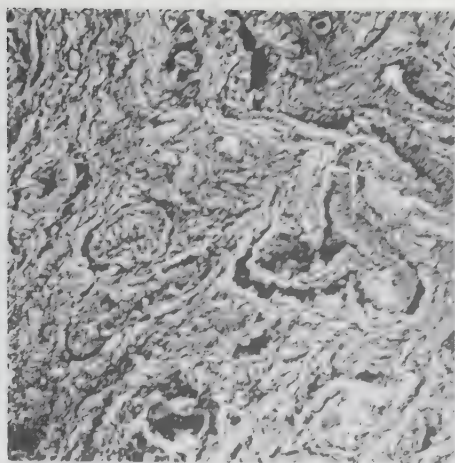
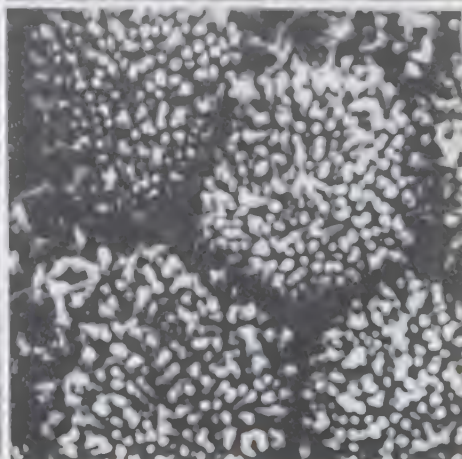
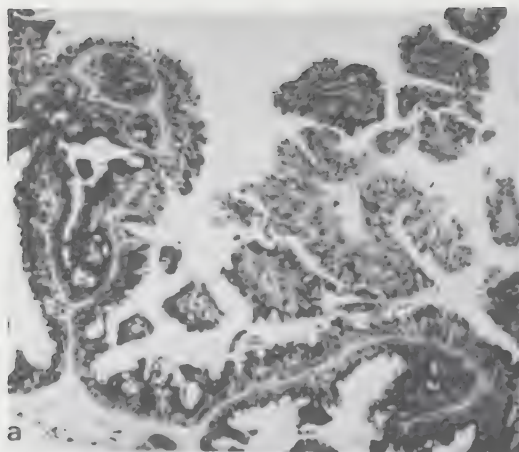
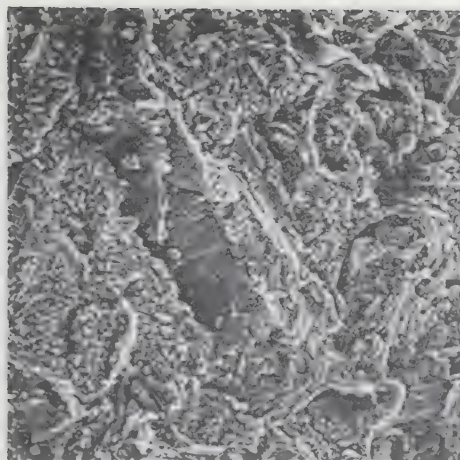


Abb. 20a-e





e

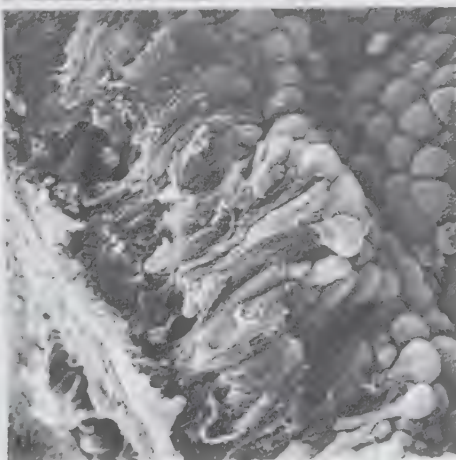
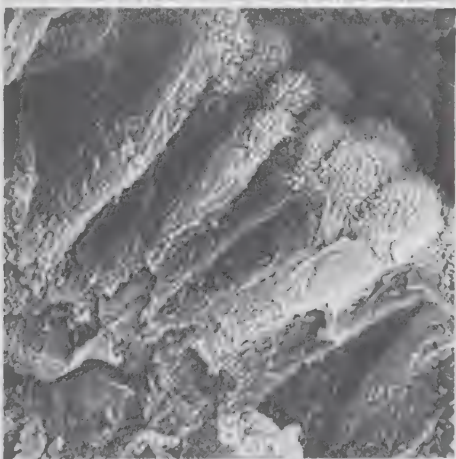


Abb. 22a-e

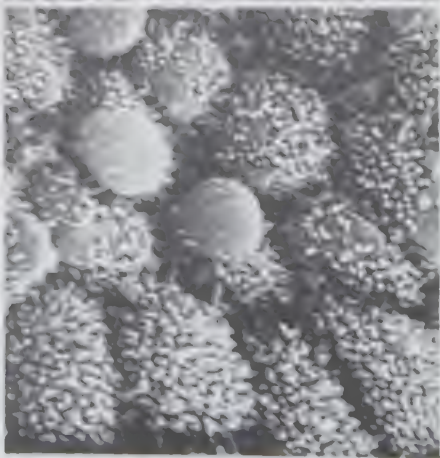
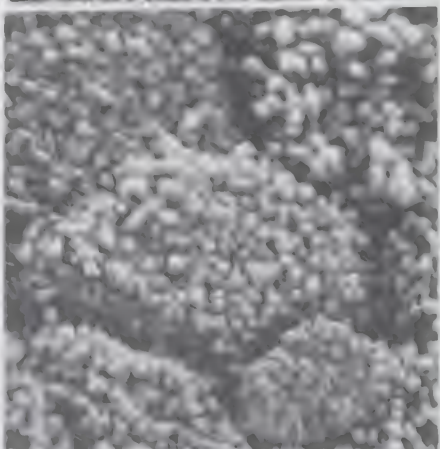
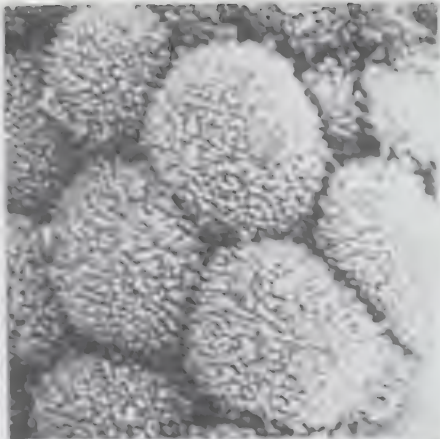


Abb. 23a-e

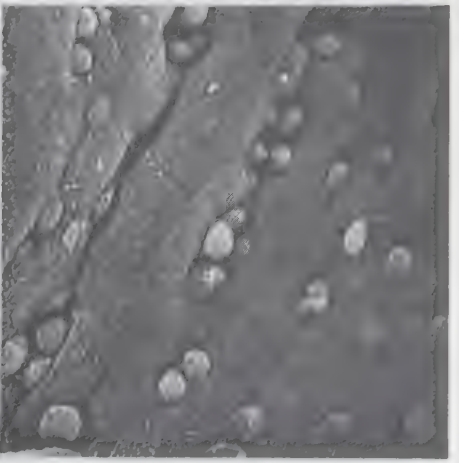
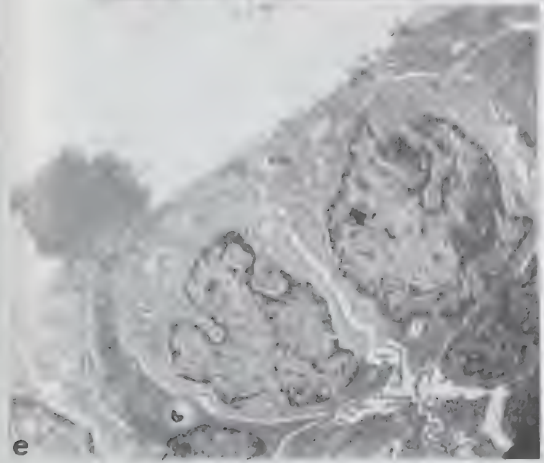
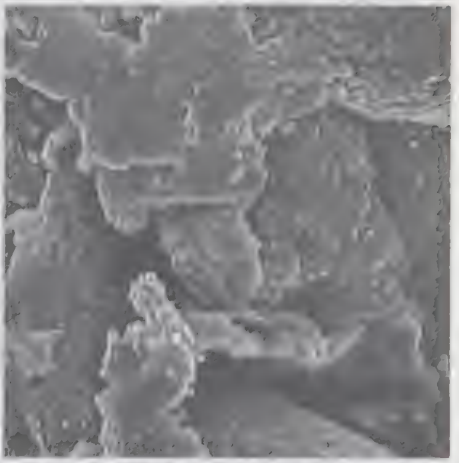
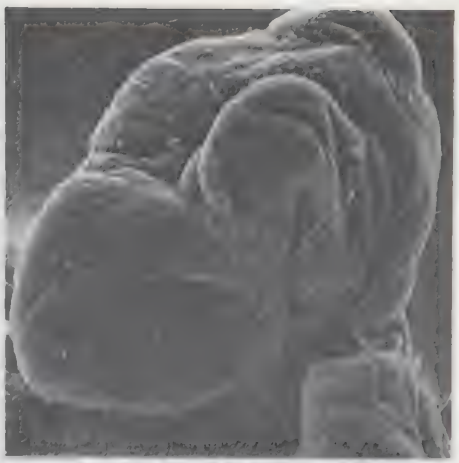
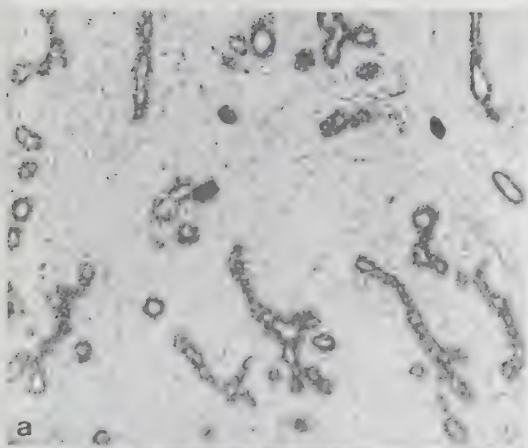


Abb. 24a-f

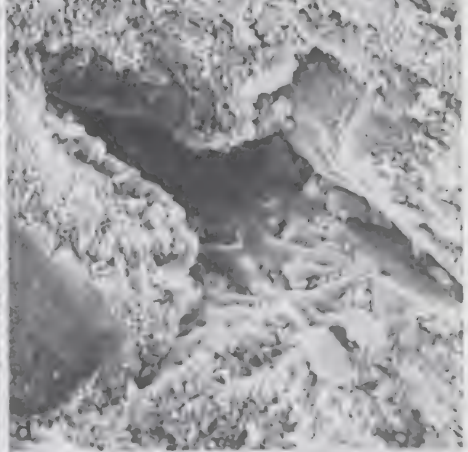
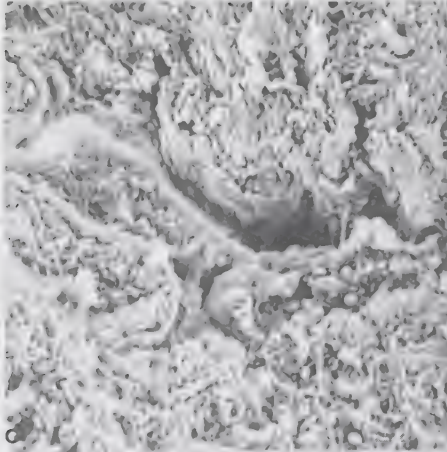
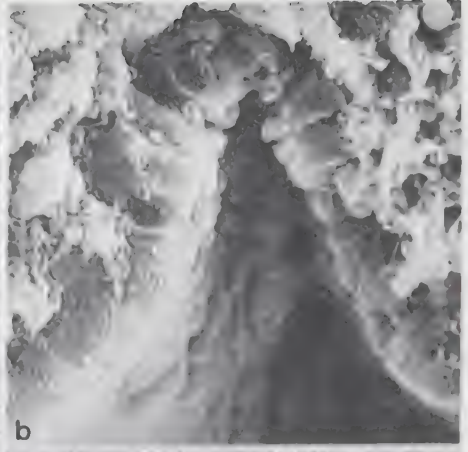
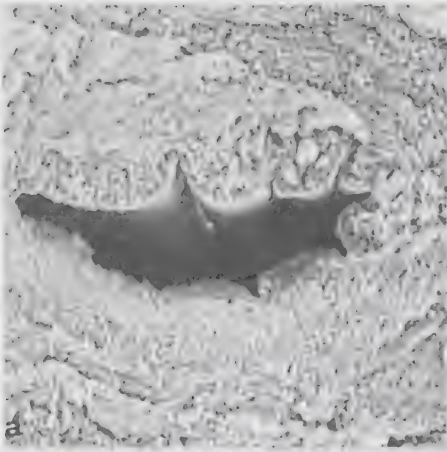


Abb. 25a-f

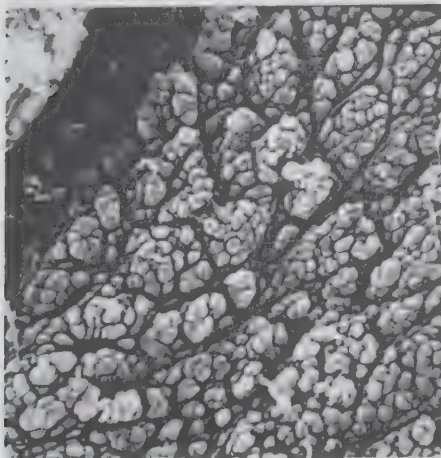
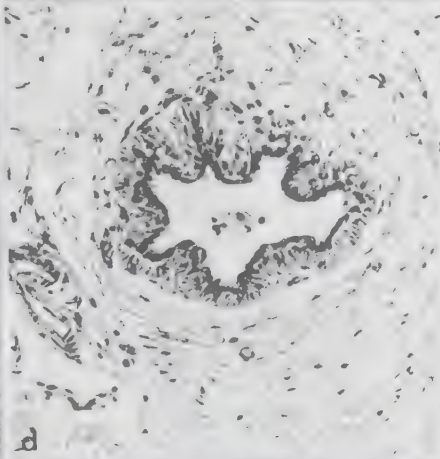
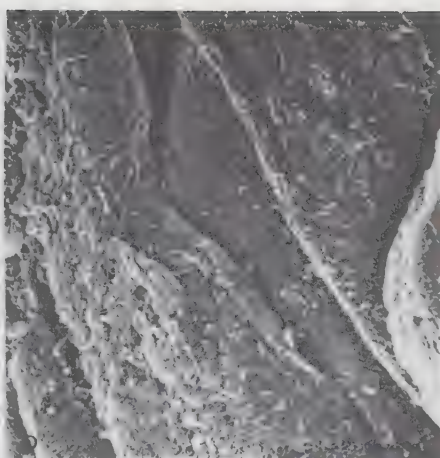


Abb. 26a-f

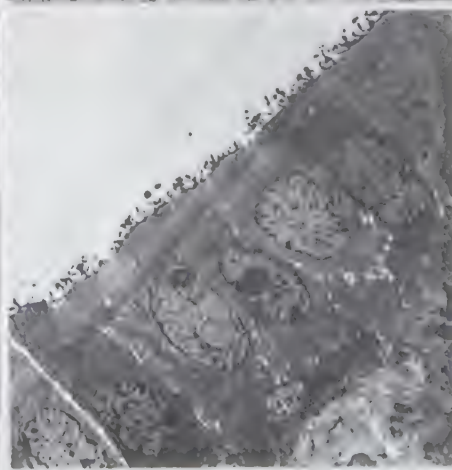
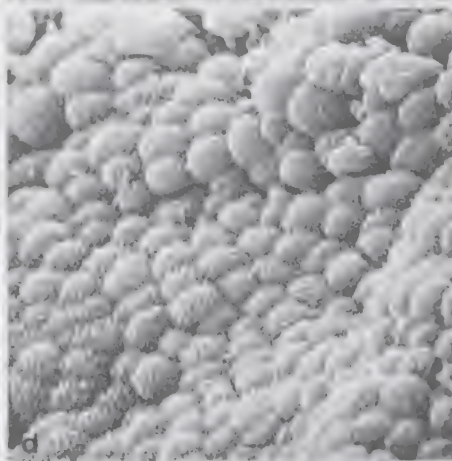


Abb. 27a-f

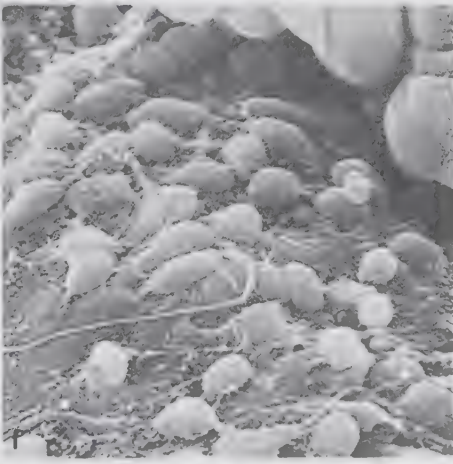
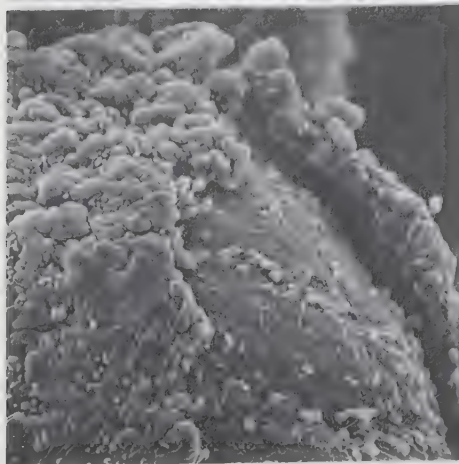
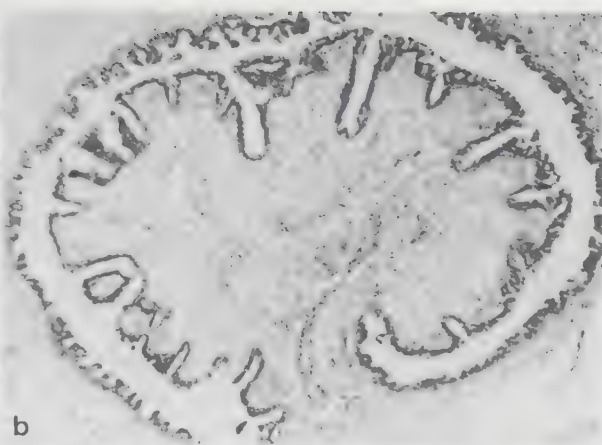
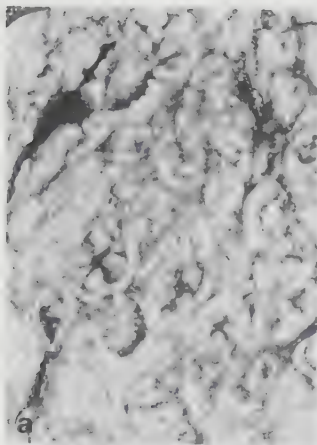
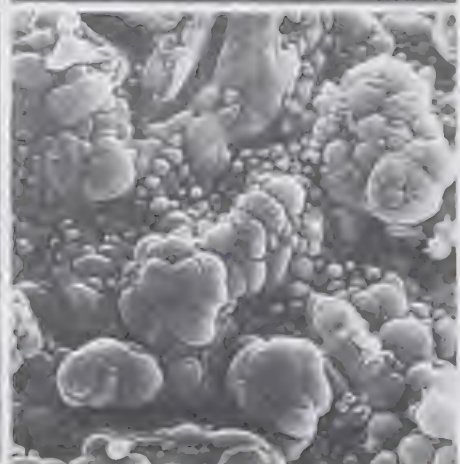
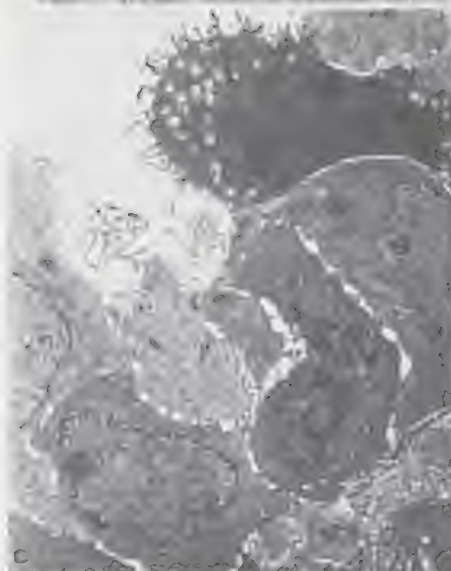


Abb. 28a-f



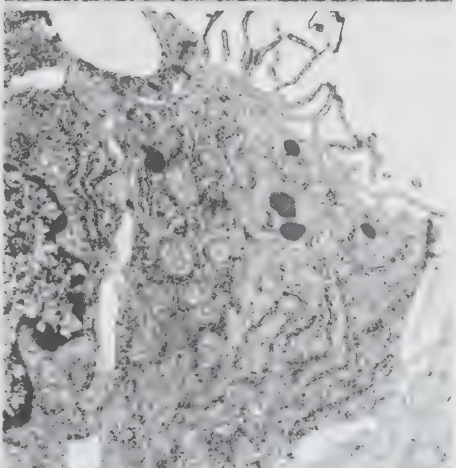
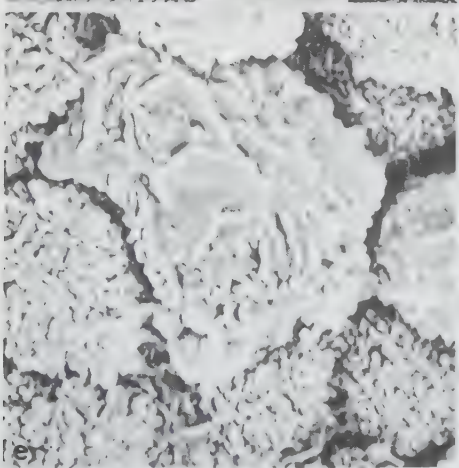
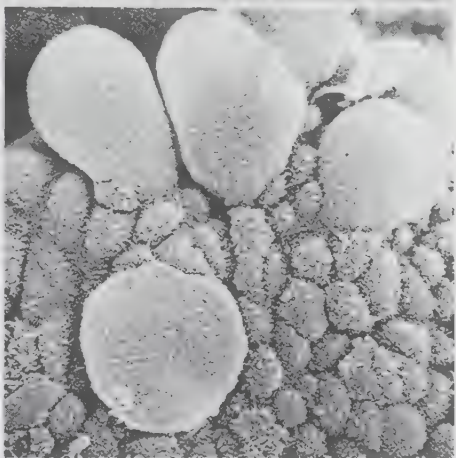
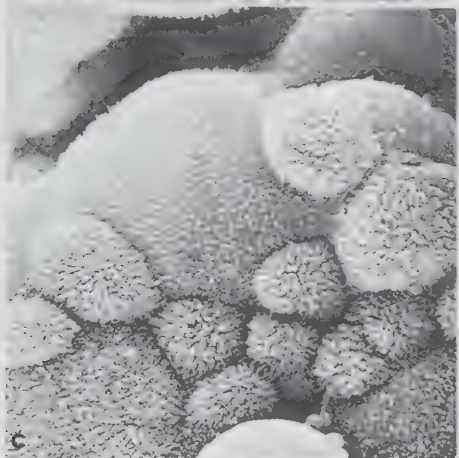
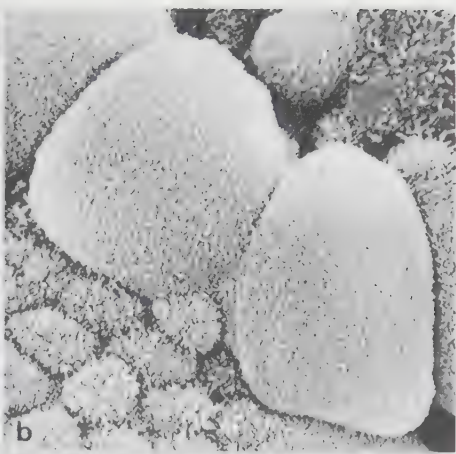
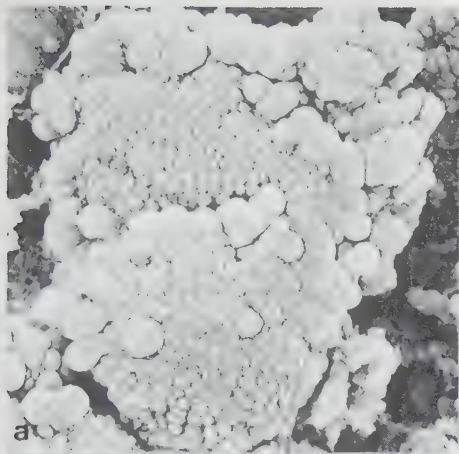


Abb. 30a-f

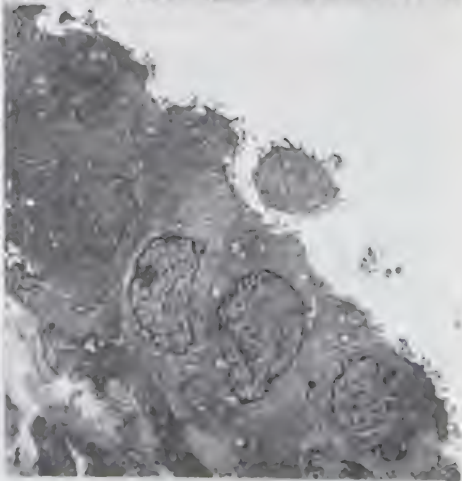
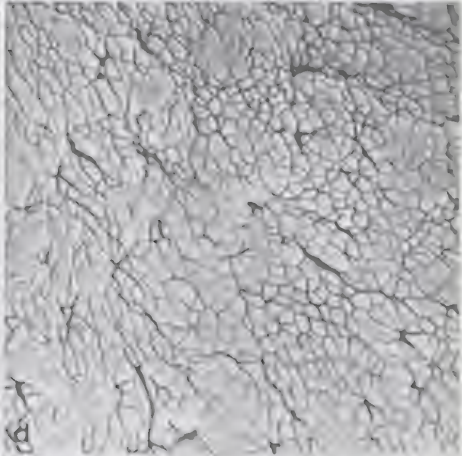
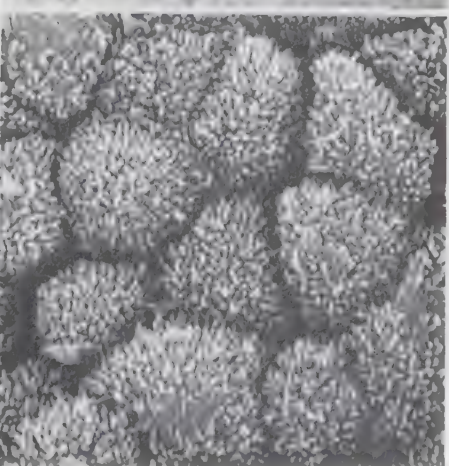
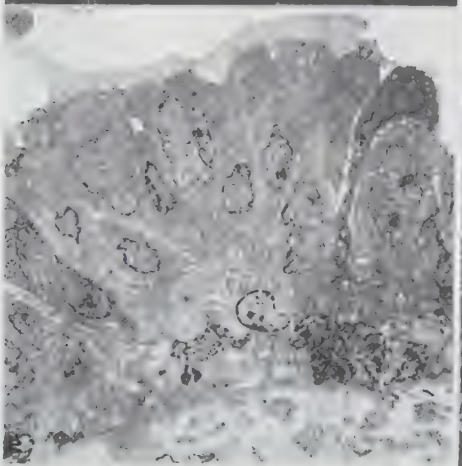
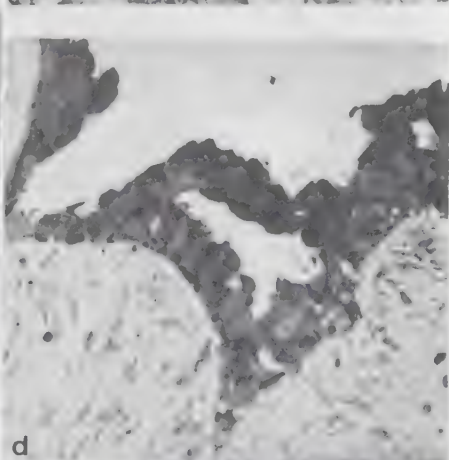
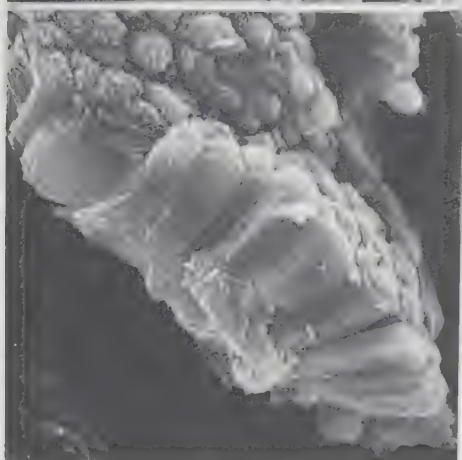
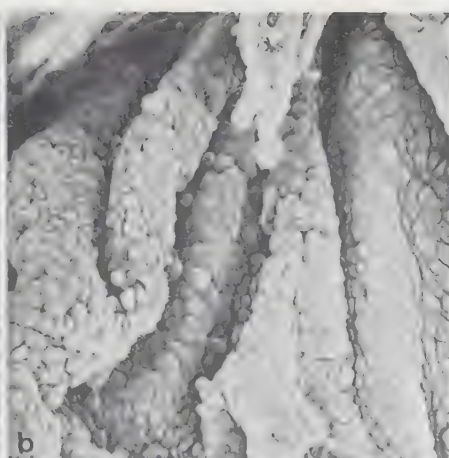
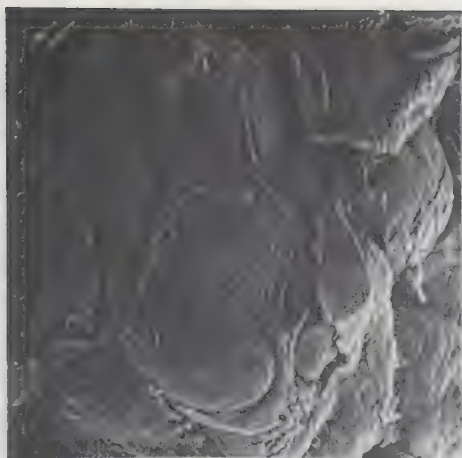
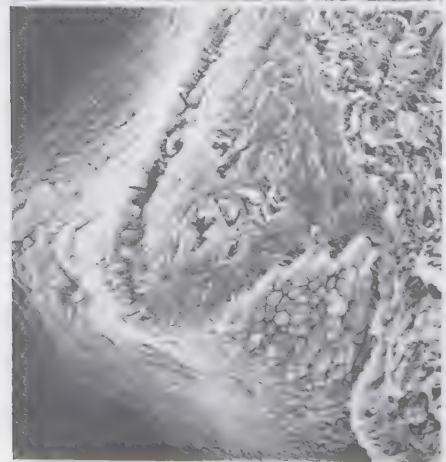
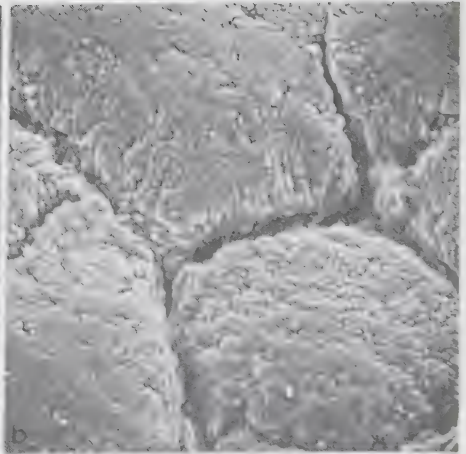
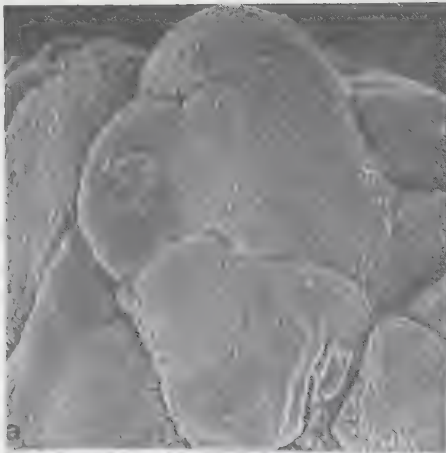


Abb. 31a-f





Herrn Professor Dr. med. K.-G. Ober, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule der Universität Erlangen - Nürnberg, danke ich für die Erlaubnis der Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. A.H. Tulassay für die Überlassung des Themas und die jederzeit sehr lehr- und hilfreiche Beratung bei der Bearbeitung und Abfassung der Arbeit.

Herrn Dr. W. Heinler, Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Zoologie der Universität Erlangen - Nürnberg danke ich für die Möglichkeit das Rasterelektronenmikroskop zu benutzen, sowie für seine stetige Hilfe bei technischen Problemen.

Frl. I. Ramming danke ich für die stets freundliche und hilfreiche Unterstützung bei technischen und organisatorischen Fragen.

LEBENS LAUF

Am 10. Juni 1956 wurde ich, Eveline Christine Susanne Weick, als drittes Kind des Landwirts Friedrich Weick und seiner Ehefrau Babette Weick, geb. Hassold, in Dinkelsbühl geboren. Ich bin evangelisch-lutherischen Bekenntnisses.

- 1962 - 1968 Volksschule Lehengütingen
- 1968 - 1972 Staatliche Realschule Feuchtwangen
- 1972 - 1974 Dürer-Gymnasium Nürnberg (Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium)
- 1974 - 1976 Gymnasium Dinkelsbühl (Mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium)
- 1976 Wintersemester Immatrikulation an der Ludwig-Maximilian-Universität München für das Fach Tiermedizin
- 1977 Sommersemester Immatrikulation an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg für das Humanmedizinstudium
- 1979 Ärztliche Vorprüfung
- 1980 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1982 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1983 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Druck: Offsetdruckerei Karl Döres, 8520 Erlangen, Jägerstr. 3, Inh. B. Lengenfelder